



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 351 455**

⑯ Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01) **C07D 491/04** (2006.01)  
**C07D 209/94** (2006.01) **C07D 209/80** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06787581 .5**

⑯ Fecha de presentación : **14.07.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1910338**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

⑯ Título: **Compuestos heterotetracíclicos como miméticos de la TPO.**

⑯ Prioridad: **14.07.2005 US 699481 P**

⑯ Titular/es: **IRM, L.L.C.**  
**Hurst Holme 12 Trott Road**  
**Hamilton, HM 11, BM**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.02.2011**

⑯ Inventor/es: **Alper, Phillip;**  
**Lu, Wenshuo;**  
**He, Yun;**  
**Marsilje, Thomas;**  
**Mutnick, Daniel;**  
**Chatterjee, Arnab y**  
**Roberts, Michael, J.**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.02.2011**

⑯ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**COMPUESTOS HETEROTETRACÍCLICOS COMO MIMÉTICOS DE TPO****Descripción****Campo de la Invención**

5 [0001] La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad de TPO anormal o no regulada, particularmente enfermedades o trastornos que implican trombocitopenia.

**10 Antecedentes**

[0002] Los megacariocitos son células procedentes de la médula ósea, que son responsables de producir plaquetas en sangre circulante. La trombopoyetina (TPO), una citocina hematopoyética, respalda el proceso de proliferación y diferenciación celular de células madre hematopoyéticas y es necesaria para la regulación de los 15 megacariocitos.

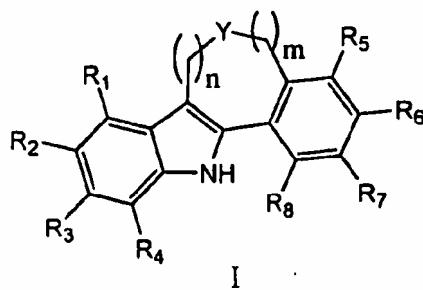
[0003] Los nuevos compuestos de esta invención, como miméticos de TPO, son útiles para tratar enfermedades o afecciones que prevén y/o dan como resultado una disminución de la sangre o las plaquetas en sangre incluyendo, pero sin limitación, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, cánceres, infecciones víricas 20 y trasplantes, tales como trasplantes de médula ósea y de células madre.

[0004] El documento WO01/39773 describe miméticos de TPO que están basados en una estructura heterocíclica que contiene nitógeno tricíclico. El documento WO2004/054515 describe miméticos de TPO que son compuestos heterocíclicos que contienen nitógeno bicíclico.

25

**Descripción Resumida de la invención**

[0005] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



30 [0006] en la que:

- [0007]** n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;
- [0008]** m se selecciona entre 0 y 1;
- [0009]** Y se selecciona entre CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>9</sub>, O y S(O)<sub>2</sub>; donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 5 **[0010]** R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, nitro, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>; donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- [0011]** R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, 10 alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>1-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-12</sub>; donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> 15 halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -XOR<sub>13</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>1-10</sub>; donde X es un enlace o alquíleno C<sub>1-6</sub> y R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido y alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido; donde cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo y 20 heterocicloalquilo de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido y alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido;
- [0012]** R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, nitro, XNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OXNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, 25 alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>1-10</sub>; donde X es un enlace o alquíleno C<sub>1-6</sub>, y R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- [0013]** R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, 30 heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heteroarilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, OS(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>14</sub>, N R<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)C(O)OR<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>15</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub> y C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>; donde R<sub>11</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> 35 sustituido con NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; R<sub>15</sub> es heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido con 1

a 3 radicales alquilo C<sub>1-6</sub>; donde cualquier arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, 5 OS(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>15</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub> y C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>; donde R<sub>11</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son como se han definido anteriormente;

10 [0014] R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido y alquilo C<sub>1-6</sub>; y los derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, estereoisómeros individuales y mezcla de estereoisómeros de los mismos; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos.

15 [0015] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I, estereoisómeros individuales y mezclas de estereoisómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, mezclados junto con uno o más excipientes adecuados.

20 [0016] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en terapia, en el que el compuesto es para tratar una enfermedad en un animal en el que (a) los niveles elevados de plaquetas en sangre pueden inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad o condición o (b) los niveles de plaquetas en sangre reducidos contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad o condición.

25 [0017] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición en un animal en el que los niveles de plaquetas en sangre reducidos contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad o condición.

### 30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

#### Definiciones

35 [0018] "Alquilo" como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxi sustituidos con halo, puede ser tanto de cadena lineal como ramificada. Alcoxi-C<sub>1-4</sub> incluye, metoxi, etoxi y similares. Alquilo halo-sustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

**[0019]** "Arilo" se refiere a un conjunto de anillo aromático, o monocíclico o bicíclico condensado, que contiene de seis a diez átomos de carbono. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. "Arileno" significa un radical divalente obtenido a partir de un grupo arilo.

5 **[0020]** "Heteroarilo" es como se ha definido anteriormente para arilo, en el que uno o más de los miembros del anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo C<sub>1-10</sub> incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotriopiranilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

10 **[0021]** "Cicloalquilo" se refiere a un conjunto de anillo saturado monocíclico, bicíclico condensado o policíclico enlazado que contiene el número indicado de átomos en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

15 **[0022]** "Heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo, como se ha definido en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los carbonos del anillo indicados estén sustituidos con un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-, en los que R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, como se usa en esta solicitud, para describir compuestos de la invención, incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, 20 piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

**[0023]** "Halógeno" (o halo) representa preferiblemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

25 **[0024]** La "Trombopoyetina (TPO)" también se conoce en la técnica como ligando c-Mpl, ligando mpl, megapoyetina y factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos.

**[0025]** "Tratar", "para tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o disminuir una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

#### **Descripción de las Realizaciones Preferidas**

30 **[0026]** La presente invención proporciona compuestos, composiciones y compuestos para el tratamiento de la trombocitopenia. La trombocitopenia puede interpretarse generalmente como cualquier descenso en el número de plaquetas en sangre por debajo del que se considera normal o deseado para un individuo saludable.

- [0027]** En una realización, con respecto a los compuestos de Fórmula I, n se selecciona entre 0, 1 y 2;
- [0028]** Y se selecciona entre  $CR_9R_{10}$ , O y  $S(O)_2$ ; donde  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 5 **[0029]**  $R_1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido;
- [0030]**  $R_2$  se selecciona entre halo, arilo  $C_{6-10}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y alquenilo  $C_{2-6}$ ; donde cualquier arilo de  $R_2$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;
- 10 **[0031]**  $R_3$  se selecciona entre halo, hidroxi, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido, arilo  $C_{6-10}$  y heteroarilo  $C_{1-10}$ ; donde cualquier arilo o heteroarilo de  $R_3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$  halo-sustituido,  $-NR_{12}R_{13}$ ,  $-XOR_{13}$ ,  $-S(O)_2R_{13}$  y heterocicloalquilo  $C_{3-8}$ ; donde X es un enlace o alquieno  $C_{1-6}$  y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 15 **[0032]**  $R_4$  se selecciona entre hidrógeno y halo;
- [0033]**  $R_5$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;
- [0034]**  $R_6$  se selecciona entre heteroarilo  $C_{1-10}$ ,  $OS(O)_2R_{11}$ ,  $NR_{11}S(O)_2R_{14}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{14}$ ,  $NR_{11}C(O)OR_{14}$ ,  $C(O)OR_{11}$ ,  $R_{15}$ ,  $NR_{11}R_{14}$  y  $C(O)NR_{11}R_{14}$ ; donde  $R_{11}$  y  $R_{14}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido;  $R_{15}$  es heterocicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 20 **[0035]**  $R_7$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo,  $NR_{11}S(O)_2R_{14}$  y  $NR_{11}R_{14}$ ; donde  $R_{11}$  y  $R_{14}$  son como se han definido anteriormente; y
- 25 **[0036]**  $R_8$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ .
- [0037]** En otra realización, n se selecciona entre 0 y 1; e Y se selecciona entre  $CR_9R_{10}$ , O y  $S(O)_2$ ; donde  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.
- 30 **[0038]** En otra realización,  $R_1$  se selecciona entre hidrógeno y trifluorometilo; y  $R_2$  se selecciona entre hidrógeno, bromo, cloro, yodo, alilo, trifluorometilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo y etilo.
- [0039]** En otra realización,  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno, bromo, cloro, ciano, trifluorometilo, alilo, pirimidinilo, piridinilo, piperidinilo, benzoxazolilo, tiazolilo y fenilo; en los que, dichos pirimidinilo, tiazolilo y fenilo están opcionalmente

sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, isopropoxi, propoxi, metoxi, dimetilamino, metoximetilo, hidroxi, ciclohexilo, piridinilo, metilsulfonilo, etsulfonilo, morfolino, dietilamino, pirazinilo, piperidinilo, fenilo, trifluorometilo, hexanilo y cianometilo.

- 5 [0040] En otra realización, R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, flúor y bromo.
- [0041] En otra realización, R<sub>5</sub> y R<sub>8</sub> son los dos hidrógeno.
- [0042] En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona entre amino, ureido, hidroxiacetilamino, carboxilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonila m i n o , 4 H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 10 tetrazolilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilcarbonilamino, morfolinocarbonilo, metilpiperazinilcarbonilo, ciano, tetrazolilo, aminocarbonilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilaminocarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, hidroxicarbonilmethylamino, hidroximetilcarbonila m i n o , o x a l i l a m i n o y trifluoromethylsulfoniloxi.
- 15 [0043] En otra realización, R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, metilcarbonilamino, amino y aminocarbonilo.
- [0044] En otra realización están los compuestos de los Ejemplos y de las Tablas, posteriormente.

20 **Farmacología y Utilidad**

[0045] La trombocitopenia se puede interpretar en líneas generales como cualquier disminución del número de plaquetas en sangre por debajo de lo que se considera normal o se desea para un individuo sano. Se sabe que la trombocitopenia tiene muchos factores causales, que incluyen, pero sin limitación, radioterapia, 25 quimioterapia, inmunoterapia, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome mielodisplásico (MDS), anemia aplásica, AML, CML, infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación; VIH, hepatitis C, parvovirus), enfermedad hepática, mielosupresión, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica, defecto de células progenitoras, 30 polimorfismos en células madre y células progenitoras, defectos en la TPO, neutropenia, movilización de células dendríticas, proliferación, activación o diferenciación de células dendríticas.

[0046] La TPO tiene un valor terapéutico significativo en el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario reducido. En particular, los pacientes con muchos tipos 35 de cáncer padecen trombocitopenias debido a quimioterapia o radioterapia

mielosupresora que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia y limita con frecuencia la dosis de agentes quimioterápicos que se pueden administrar para recibir quimioterapia intensiva o trasplante de médula ósea.

- [0047]** Los compuestos de esta invención son útiles para tratar trombocitopenia sin tener en cuenta el factor o los factores que provocan la condición. Los compuestos de esta invención también son útiles para tratar trombocitopenia cuando el factor o los factores causales de la condición son desconocidos o todavía se tienen que identificar. Los compuestos de esta invención son útiles siempre que se prevea una disminución en la sangre o las plaquetas en sangre incluyendo, pero sin limitación, 10 cirugía de trasplante, cirugía, anestesia antes del parto y protección del intestino.
- [0048]** Debido a que las plaquetas (trombocitos) son necesarias para la coagulación sanguínea y cuando su número es muy bajo, un paciente está en riesgo de muerte por hemorragia muy grave, los miméticos de TPO de la invención tienen una aplicación útil en el tratamiento de diversos trastornos hematológicos, 15 por ejemplo, enfermedades debidas principalmente a defectos plaquetarios.

#### **Administración y Composiciones Farmacéuticas**

- [0049]** En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces por cualquiera de los modos habituales y aceptables 20 conocidos en la técnica, en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios por vía sistémica con dosificaciones diarias de 25 aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero de mayor tamaño, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada de forma oportuna, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces por día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la 30 administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente activo.

- [0050]** Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas mediante cualquier vía convencional, en particular, por vía entérica, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas o por 35 vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por

vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas o en una forma nasal o de suppositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable asociada con al menos un vehículo o diluyente

5 farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de un modo convencional mediante procedimientos de mezclado, granulado o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por

10 ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica o mezclas efervescentes;

15 y/o e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los suppositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la

20 solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a

25 través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de una venda que comprende un miembro de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo

30 prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel. También se pueden usar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes que mejoran la tonicidad, tampones

35 y conservantes.

- [0051]** Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Los compuestos miméticos de TPO de la presente invención también son útiles para actuar sobre células para la supervivencia o 5 proliferación junto con otros agentes que se sabe que actúan sobre las células para la supervivencia o proliferación. Tales otros agentes incluyen, pero sin limitación: G-CSF, GM-CSF, TPO, M-CSF, EPO, Gro-beta, IL-11, SCF, ligando de FLT3, LIF, IL-3, IL-6, IL-1, Progenipoyetina, NESP, SD-01 o IL-5 o un derivado biológicamente activo de cualquiera de los agentes que se han mencionado anteriormente.
- 10 **[0052]** Se ha demostrado que las células dendríticas humanas expresan el receptor de TPO y la TPO es un potente movilizador de células dendríticas. Los compuestos miméticos de TPO de la presente invención también son útiles como un adyuvante de vacuna ya que aumentan la actividad y movilidad de células dendríticas. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención son útiles como un 15 adyuvante inmunológico, administrados en combinación con una vacuna y/o inmunomodulador suministrado por vía oral, por vía transdérmica o por vía subcutánea, aumentando la actividad y movilidad de células dendríticas.
- 20 **[0053]** Se sabe que la TPO tiene diversos efectos que incluyen efectos anti-apoptóticos/de supervivencia sobre megacariocitos, plaquetas y células madre y efectos proliferativos sobre células madre y células megacariocíticas. Por lo tanto, la TPO y/o los miméticos de TPO de la invención aumentan de forma efectiva el número de células madre y progenitoras de tal forma que existen efectos sinérgicos cuando se usa la TPO junto con otras citocinas que inducen diferenciación.
- 25 **[0054]** Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se está tratando, etcétera.
- 30 **[0055]** La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se describe en la presente memoria, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y b) al menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.
- 35 **[0056]** Las expresiones "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en la presente memoria significan que incluyen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente y

tienen por objeto incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. La expresión “combinación farmacéutica” como se usa en la presente memoria significa un producto que se produce por la mezcla o la combinación de más de un

5 ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. La expresión “combinación no fija” significa que los ingredientes

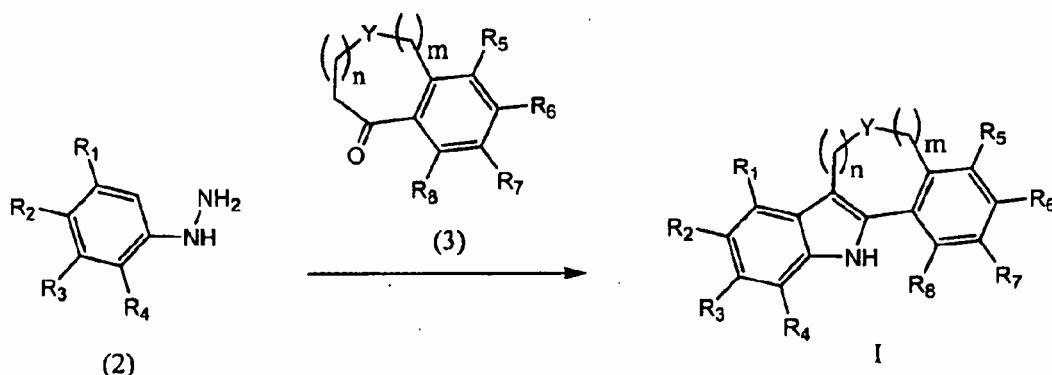
10 activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, proporcionando tal administración niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de combinado, por ejemplo,

15 la administración de 3 o más ingredientes activos.

#### **Procedimientos para obtener los Compuestos de la Invención**

**[0058]** Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por uno de los siguientes procedimientos. En las reacciones descritas, puede ser necesario 20 proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley 25 and Sons, 1991.

**[0059]** Los compuesto de Fórmula I pueden prepararse procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción I:

*Esquema de Reacción I*

- [0060]** en el que n, m, Y y R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> son como de han definido en la Descripción Detallada de la Invención. Puede sintetizarse un compuesto de Fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia
- 5 de un ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de cinc y similares) o un ácido prótico (por ejemplo, HCl y similares) y un disolvente adecuado (por ejemplo, ácido acético, etanol y similares). La reacción se desarrolla en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C y puede tardar hasta aproximadamente 24 horas en completarse.
- 10 **[0061]** Pueden encontrarse ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de Fórmula I en los Ejemplos, más adelante.

**Procedimientos Adicionales para obtener los Compuestos de la Invención**

- [0062]** Un compuesto de la invención puede prepararse en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, puede prepararse una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.

**[0063]** Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o de los intermedios.

- [0064]** Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de las formas de sales de adición de bases o sales de adición de ácidos correspondientes, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de una sal de adición de ácidos puede convertirse en la base libre correspondiente por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo,

una solución de hidróxido de amonio, hidróxido sódico y similares). Un compuesto de la invención en forma de una sal de adición de bases puede convertirse en el ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc).

5 **[0065]** Los compuestos de la invención pueden prepararse en su forma sin oxidar a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención por tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) de 0 a 80°C.

10 **[0066]** Pueden prepararse derivados de profármacos de los compuestos de la invención por métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados 15 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, clorhidrato de 1,1-aciloxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenilo o similares).

20 **[0067]** Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden prepararse por medios conocidos para los expertos en la materia. Puede encontrarse una descripción de las técnicas que pueden aplicarse para la creación de grupos protectores en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3º edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

25 **[0068]** Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse, durante los procesos de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización de una mezcla de disolventes acuosa/orgánica, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

30 **[0069]** Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución óptica activo para formar un par de compuestos diastereoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómero ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos 35 de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales

diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden prepararse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía, o preferiblemente, por 5 técnicas de resolución/separación basadas en diferencias en la solubilidad. Después, se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la 10 resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de sus mezcla racémicas en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel .H Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

**[0070]** En resumen, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante un proceso que incluye:

- (a) el del esquema de reacción I; y
- 15 (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d) convertir opcionalmente una forma sin oxidar de un compuesto de la 20 invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma sin oxidar;
- (f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- 25 (g) convertir opcionalmente un compuesto sin derivar de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma sin derivatizar.

30 **[0071]** En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe de forma particular, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de manera análoga a métodos conocidos en la técnica o como se describe más adelante en los Ejemplos posteriormente en la presente memoria.

**[0072]** Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son 35 sólo representativas de los métodos de preparación de los compuestos de la

presente invención, y que pueden usarse, de manera similar, otros métodos bien conocidos.

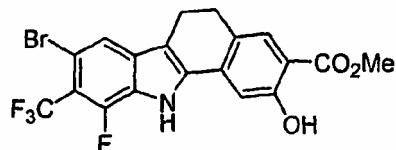
### Ejemplos

- 5 **[0073]** La presente invención se ilustra adicionalmente, pero sin limitación, por los siguientes ejemplos que muestran la preparación de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención.

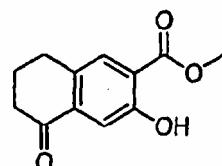
#### **Ejemplo 1**

- 10 **Éster metílico del ácido 8-bromo-10-fluoro-2-hidroxi-9-trifluorometil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico**

**[0074]**



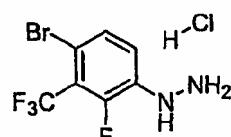
- 15 **[0075] Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftaleno-2-carboxílico:**



- [0076]** A una solución de ácido 3,5-dihidroxi-2-naftoico (30 g, 147 mmol) en MeOH (400 ml) en una Bomba Parr se le añade Pd(OH)<sub>2</sub> (al 20% en peso sobre carbono, 1,5 g) dispersado en MeOH (30 ml). La mezcla se somete a presión con H<sub>2</sub> para y, y se agita a 50°C durante una noche. Después, el sistema se despresuriza y la mezcla se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice usando metanol. El filtrado se concentra y se disuelve de nuevo en éter dietílico (250 ml) y MeOH (50 ml). Después, se añade trimetilsilil diazometano (2 M en éter dietílico, 70 ml). Despues de agitar durante 10 min, la mezcla se concentra y se purifica a través de 20 cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 20~25% en hexanos) para dar 11,5 g de un sólido de color blanquecino de éster metílico del ácido 3,5-dihidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-naftaleno-2-carboxílico.
- 25 **[0077]** A una solución de éster metílico del ácido 3,5-dihidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-naftaleno-2-carboxílico (3 g, 13,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añade

PDC (5,33 g, 14,2 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se complete la reacción, la mezcla se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice 1 lavando con DCM. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene el producto en crudo en forma de un sólido de color amarillo 5 claro. La recristalización con DCM y hexanos da 2,4 g de éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-naftaleno-2-carboxílico en forma de un sólido cristalino de color blanco; LC/MS calculado para  $[M+H]^+ C_{12}H_{12}O_4$ : 221,1, encontrado: 221,1.

**[0078] Etapa 2: (4-Bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidrazina:**



10

**[0079]** Una muestra de 4-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-fenil anilina (4 g, 15,5 mmol) se suspende en HCl concentrado (36 ml) y se enfriá en un baño de hielo/sal. Después, la reacción se trata gota a gota con una solución de NaNO<sub>2</sub> (1,12 g, 16,3 mmol) en agua (36 ml). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos y 15 después se trata con una solución de SnCl<sub>2</sub> dihidrato (17,5 g, 77,5 mmol) en HCl concentrado (36 ml). Después, la reacción se agita durante 1 hora en un baño de hielo/agua seguido de una hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se filtra y el sólido se trata con solución de NaOH acuoso al 50% (30 ml) y éter (50 ml). La fase acuosa se extrae una vez más con éter y los extractos orgánicos 20 combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtran. La solución resultante se trata con 5 ml de HCl 4 M mientras se agita y el sólido resultante se recoge y se seca a alto vacío para dar 2,44 g de clorhidrato de (4-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidrazina; LC/MS calculado para  $[M+H]^+ C_7H_5BrF_4N_2$ : 273,0, encontrado: 272,9.

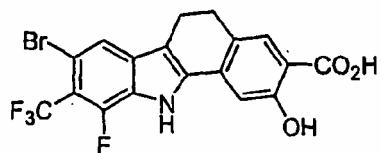
**[0080] Etapa 3:** Una muestra de clorhidrato de (4-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidrazina (199 mg, 642 mmol) y éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftaleno-2-carboxílico (141 mg, 642 mmol) se tratan con ZnCl<sub>2</sub> anhídrico (219 mg, 1,60 mmol) y ácido acético (8 ml). La reacción se calienta a 105°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina por evaporación rotatoria. Después, la reacción se trata con 30 acetato de etilo y se extrae dos veces con HCl 1 M. Después, los extractos orgánicos se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtran. Después, el residuo se cristaliza del metanol para dar 194 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color

blanco; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,58 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 4H); ESIMS  $m/z$  para ( $\text{M}^+ + \text{H}^+$ ) calculado 458,0, encontrado 458,0.

5 **Ejemplo 2**

Ácido 8-bromo-10-fluoro-2-hidroxi-9-trifluorometil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

**[0081]**



- 10 **[0082]** Una muestra de éster metílico del ácido 8-bromo-10-fluoro-2-hidroxi-9-trifluorometil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico (28,9 mg, 63,4 mmol) se trata con etanol (0,3 ml) y agua (0,5 ml) seguido de LiOH (4 mg, 190 mmol). Después, la reacción se agita a 50°C durante una noche. Después, la reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con HCl 1 M. Después, los productos 15 orgánicos se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtran y el disolvente se elimina. El residuo resultante se purifica usando una HPLC activada por UV para dar 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,95 (2, H); LC/MS calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$ : 445,1, encontrado: 445,9.
- 20 **[0083]** Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando los materiales de partida adecuados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I, como se identifica en la Tabla 1.

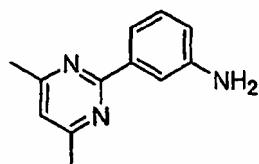
Tabla 1

Compuesto Nº	Estructura	RMN y/o ESEM
3		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (m, 4H); LC/MS calc para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> FNO <sub>3</sub> : 362.3, encontrado: 362.1.
4		LC/MS calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> : 348.1, encontrado: 348.0.
5		LC/MS calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> : 366.1, encontrado: 366.0.
6		LC/MS calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> : 382.0, encontrado: 382.0. Obtenido en forma de una mezcla regioisomérica.
7		(DMSO-d6) δ 12.02 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 2.96-2.85 (m, 4H); LC/MS calc para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> BrFNO <sub>3</sub> : 376.0, encontrado: 376.
8		LC/MS calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>3</sub> : 358.0, encontrado: 358.0.

Compuesto Nº	Estructura	RMN y/o ESEM
9		LC/MS calc. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{11}BrFNO_3$ : 376,0, encontrado: 376,0.
	La hidrazina de partida se prepara a partir de 4-bromo-2-fluoro anilina disponible en el mercado como se describe en el ejemplo 1, etapa 2.	
10		$(CD_3OD) \delta$ 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.00-2.92 (m, 4H); LC/MS calc para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{12}BF_3NO_3$ : 348, encontrado: 348.
11		LC/MS calc. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{11}ClFNO_3$ : 332,0, encontrado: 332,0.
12		LC/MS calc. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{11}FINO_3$ : 424,0, encontrado: 423,9.
	La hidrazina de partida se prepara a partir de 4-yodo-2-fluoro anilina disponible en el mercado como se describe en el ejemplo 1, etapa 2.	
13		LC/MS calc. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}FNO_3$ : 298,1, encontrado: 298,1.
14		LC/MS calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{12}FN_2O$ : 305,1, encontrado: 305,1.

Compuesto Nº	Estructura	RMN y/o ESEM
15		LC/MS calculado para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{12}BrNO_3$ : 358,0, encontrado: 358,0.
16		(DMSO-d6) $\delta$ 12.49 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 2.98-2.91 (m, 4H); LC/MS calc para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{11}F_4NO_3$ : 366.1, encontrado: 366.0.
17		(DMSO-d6) $\delta$ 11.66 (s, 1H), 11.31 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.01-2.91 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 6H); LC/MS calc para $[M+H]^+$ $C_{23}H_{19}N_3O_3$ : 386.1, encontrado: 386.1.
18		(CD3OD) $\delta$ 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LC/MS calc para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{18}N_2O_3S$ : 391.1, encontrado: 391.0.

**[0084] Para el compuesto 17: Preparación de 3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-fenilamina**

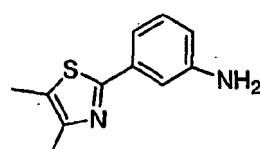


- 5 **[0085]** Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (92 mg, 0,645 mmol, 1 equiv), ácido 3-aminobenceno borónico (100 mg, 0,645 mmol, 1 equiv.),  $Na_2CO_3$  (137 mg, 1,29 mmol, 2 equiv.) y  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (23 mg, 0,032 mmol, 5% en moles) en una mezcla 1:1 v/v de  $CH_3CN/H_2O$  (2,6 ml) se purga con  $N_2$  durante 5 minutos y después se calienta en un microondas a 150°C durante 5 minutos. Después de

enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de hexanos/EtOAc) para dar 3-  
 5 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-fenilamina en forma de un semisólido de color amarillo. [MS: (ES<sup>+</sup>) 200,1 (M+1)<sup>+</sup>].

**[0086]** Despues, este material se convierte en la hidrazina de la misma forma que se ha descrito en el ejemplo 1, etapa 2.

**[0087] Para el Compuesto 18: Preparación de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-fenilamina**



10

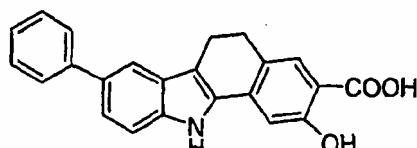
**[0088]** A una solución de 3-amino-tiobenzamida (200 mg, 1,31 mmol, 1 equiv.) en EtOH (4 ml) se le añade 3-cloro-2-butanona (140 mg, 1,31 mmol, 1 equiv.). La mezcla se calienta a 100°C durante 72 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Despues de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (2:1 de hexanos/EtOAc) para dar 3-(4,5-dimethyltiazol-2-il)-fenilamina en forma de un aceite de color amarillo. [MS: (ES<sup>+</sup>) 205,1 (M+1)<sup>+</sup>].

**[0089]** Este material despues se convierte de la misma forma que ha descrito en el ejemplo 1, etapa 2.

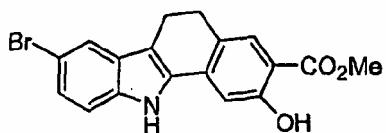
### Ejemplo 19

Ácido 2-hidroxi-8-fenil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

**[0090]**



**25 [0091] Etapa 1: éster metílico del ácido 8-bromo-2-hidroxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico**



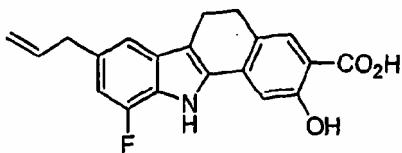
**[0092]** A una mezcla de 4-bromo hidrazina (225 mg, 1 mmol), éster metílico del ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (220 mg, 1 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (272 mg, 2 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se le añade ácido acético (2 ml). La mezcla se purga con nitrógeno y se calienta a 105°C durante una noche. La reacción se enfriá y se diluye con agua. Se añade una solución de NaHCO<sub>3</sub> sat. para neutralizar el ácido acético. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y salmuera y se secan sobre NaSO<sub>4</sub>. El producto en crudo, se obtienen en forma de un sólido de color amarillo después de la evaporación del disolvente y se usa como está en la siguiente etapa.

**[0093] Etapas 2 y 3:** A una mezcla del producto en crudo (20 mg, 0,054 mmol) de la etapa anterior, ácido fenilborónico (13 mg, 0,11 mmol) y fluoruro de cesio (32 mg, 0,22 mmol) en dioxano (2 ml) se le añade bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (3 mg, al 10% en mmol) en un tubo para microondas. El tubo se cierra herméticamente. La mezcla se purga con N<sub>2</sub> durante 3 min y después se calienta a 120°C durante 10 min con radiación con microondas. La mezcla se enfriá, se filtra y se concentra. El residuo se trasfiere a un tubo para microondas y se trata con etanol/H<sub>2</sub>O (1 ml/0,1 ml) seguido de LiOH (12 mg, 0,54 mmol). Después, la mezcla se calienta a 120°C durante 6 min con radiación con microondas. El producto en crudo se filtra y se aplica a una HPLC preparativa desencadenada en masa para su purificación. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo en 3 etapas: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 11,3 (a, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,97 (s, 4H); ESMS m/z 356,2 (M + H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 20

#### Ácido 8-aliil-10-fluoro-2-hidroxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

**[0094]**



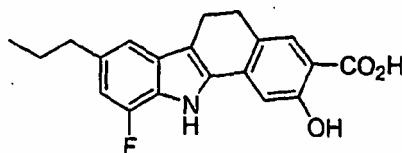
**[0095]** A una mezcla de éster metílico del ácido 8-bromo-10-fluoro-2-hidroxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) (ejemplo 19, etapa 1), aliltributilestaño (56 mg, 0,15 mmol), fluoruro de cesio (38 mg, 0,25 mmol) y dioxano (2 ml, anhídrico) se le añade bis(*tri-terc*-butilfosfina)paladio (4 mg, al 5% en mmol) en un tubo de reacción para microondas. El tubo se cierra herméticamente y la mezcla se purga con N<sub>2</sub> durante 3 min y se calienta a 100°C durante 3 h. Despues, la mezcla se enfria a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra y se disuelve de nuevo en EtOH/H<sub>2</sub>O (1 ml/0,1 ml). A la mezcla se le añade hidróxido de litio (30 mg, 1,3 mmol). La mezcla se calienta a 120°C durante 6 min con radiación con microondas. Despues, la mezcla en crudo se filtra y se aplica a una HPLC preparativa desencadenada en masa para su purificación. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo; ESMS *m/z* 338,1 (M + H<sup>+</sup>).

15

### Ejemplo 21

#### Ácido 10-fluoro-2-hidroxi-8-propil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

### [0096]



20 **[0097]** Se sigue el procedimiento del Ejemplo 20, con la excepción de que después de que se complete la reacción de Stille, el filtrado se concentra y se disuelve de nuevo en etanol/EtOAc (5 ml/3 ml). A la solución se le añade Pd/C (10%). La mezcla de reacción se desgasifica, se purga varias veces con H<sub>2</sub> y se agita en hidrógeno atmosférico durante una noche. La mezcla se filtra a través de celite, se hidroliza y se purifica como en el ejemplo 20 para dar el compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 11,29 (a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,94-2,87 (m, 4H), 2,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,63 (ct, 2H, J = 7,6, 7,2 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,6 Hz), ESMS *m/z* 339,1 (M+H<sup>+</sup>).

**[0098]** Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 19-21, usando los materiales de partida adecuados, se obtienen los compuestos que ilustran en la Tabla 2.

5

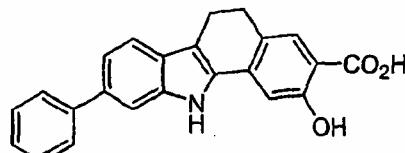
**Tabla 2**

Compuesto Nº	Estructura	RMN y/o ESEM
22		ESMS $m/z$ 370,2 ( $M + H^+$ ).
23		ESMS $m/z$ 370,2 ( $M + H^+$ ).
24		ESMS $m/z$ 370,2 ( $M + H^+$ ).
25		ESMS $m/z$ 384,2,2 ( $M + H^+$ ).
26		ESMS $m/z$ 384,2,2 ( $M + H^+$ ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
27		ESMS <i>m/z</i> 384,2,2 (M + H <sup>+</sup> ).
28		ESMS <i>m/z</i> 388,2 (M + H <sup>+</sup> ).
29		ESMS <i>m/z</i> 402,2 (M + H <sup>+</sup> ).

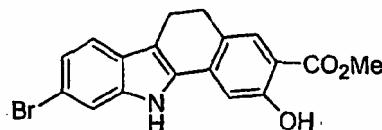
**Ejemplo 30**

Ácido 9-(fenil)-2-hidroxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico  
**[0099]**



5

**[0100]** Etapa 1: Éster metílico del ácido 9-bromo-2-hidroxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico



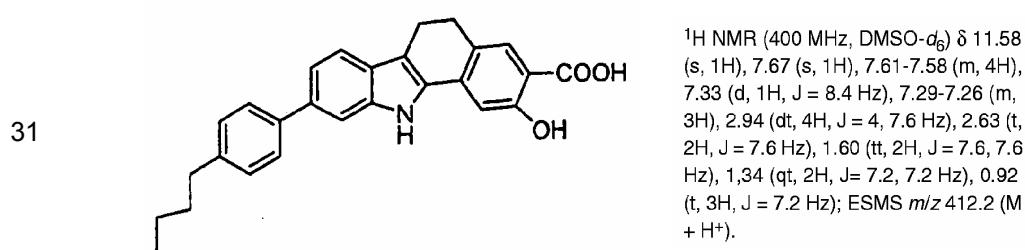
**[0101]** A una mezcla de 3-bromo-fenil hidrazina (225 mg, 1 mmol), éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (220 mg, 1 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (272 mg, 2 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se le añade ácido acético (2 ml). La mezcla se purga con nitrógeno y se calienta a 105°C durante una noche. La reacción se enfriá y se diluye con agua. Se añade una solución de

- 25 -

- NaHCO<sub>3</sub> sat. para neutralizar el ácido acético. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (sat) y salmuera y se secan sobre NaSO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el producto en crudo se obtiene en forma de una proporción 1:1 de éster metílico del ácido 7- y 9-bromo-2-hidroxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico y se usa de esa manera en la siguiente etapa.
- 5 [0102] Etapa 2: A una mezcla del producto en crudo (50 mg, 0,13 mmol) de la etapa anterior, ácido fenilborónico (32 mg, 0,26 mmol) y fluoruro de cesio (78 mg, 0,52 mmol) en dioxano (3 ml, anhidro) se le añade bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (6 mg, 10 al 10% en mmol). El tubo se cierra herméticamente. La mezcla se purga con N<sub>2</sub> durante 3 min y después se calienta a 120°C durante 10 min con radiación con microondas. La mezcla se enfriá, se filtra y se concentra. El residuo se transfiere a un tubo para microondas con etanol/H<sub>2</sub>O (1 ml/0,1 ml). Se añade LiOH (12 mg, 0,54 mmol). La mezcla se calienta a 120°C durante 6 min con radiación con microondas.
- 15 15 La mezcla en crudo se filtra y se aplica a una HPLC preparativa desencadenada en masa para su purificación. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 11,3 (a, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,97 (s, 4H); ESMS *m/z* 356,2 (M + H<sup>+</sup>).
- 20 20 [0103] Repitiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 30, usando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos que se ilustran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
--------------	------------	--------------



Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
32		ESMS $m/z$ 398,2 ( $M + H^+$ ).
33		ESMS $m/z$ 384,2 ( $M + H^+$ ).
34		ESMS $m/z$ 370,2 ( $M + H^+$ ).
35		ESMS $m/z$ 370,2 ( $M + H^+$ ).
36		ESMS $m/z$ 384,2 ( $M + H^+$ ).
37		ESMS $m/z$ 384,2 ( $M + H^+$ ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
38		ESMS $m/z$ 384,2 ( $M + H^+$ ).
39		ESMS $m/z$ 412,2 ( $M + H^+$ ).
40		$(CD_3OD) \delta$ 7.65 (s, 1H), 7.59-7.33 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 5H), 1.22 (d, 6H); ESMS $m/z$ 398 ( $M + H^+$ ).
41		ESMS $m/z$ 414,2 ( $M + H^+$ ).
42		ESMS $m/z$ 414,2 ( $M + H^+$ ).
43		ESMS $m/z$ 414,2 ( $M + H^+$ ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
44		ESMS $m/z$ 424,0 ( $M + H^+$ ).
45		ESMS $m/z$ 416,1 ( $M + H^+$ ).
46		ESMS $m/z$ 388,1 ( $M + H^+$ ).
47		ESMS $m/z$ 388,1 ( $M + H^+$ ).
48		ESMS $m/z$ 468 ( $M + H^+$ ).
49		$(CD_3OD) \delta$ 7.78 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.01-2.96 (m, 4H); ESMS $m/z$ 468 ( $M + H^+$ ).

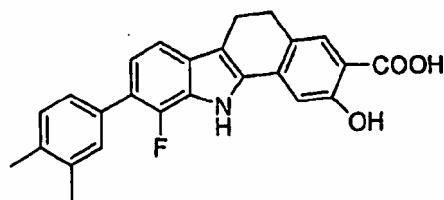
Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
50		ESMS $m/z$ 399,1 ( $M + H^+$ ).
51		ESMS $m/z$ 400,1 ( $M + H^+$ ).
52		ESMS $m/z$ 400,1 ( $M + H^+$ ).
53		ESMS $m/z$ 362,2 ( $M + H^+$ ).
54		ESMS $m/z$ 357 ( $M + H^+$ ).

Se usa reactivo de ciclohexil cinc en lugar de  
ácido borónico.

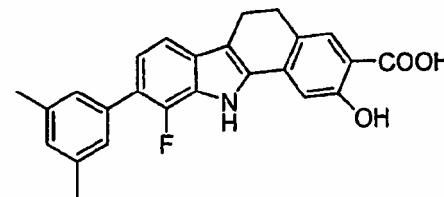
Compuesto Nº	Estructura	RMN y/o ESEM
--------------	------------	--------------

Se usa 3-(tributilstannil)piridina como agente de acoplamiento.

55

ESMS  $m/z$  402,1 ( $M + H^+$ ).

56

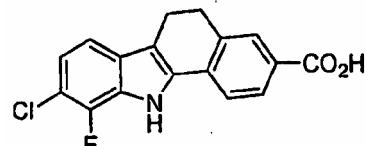


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 11.30 (br, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7.20 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.98-2.91 (m, 4), 2.35 (s, 3H), 2.35 (d, 3H,  $J=3.6$  Hz), ESMS  $m/z$  402.1 ( $M + H^+$ ).

### Ejemplo 57

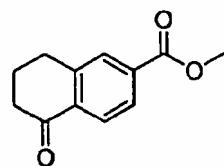
Ácido 9-cloro-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[α]carbazol-3-carboxílico

**[0104]**



5

**[0105]** Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico:



**[0106]** Una muestra del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico 10 disponible en el mercado (200 mg, 1,05 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y metanol (5:1, 10 ml). Después, la solución trata con una solución de trimetilsilil diazometano en tetrahidrofurano (2 M) hasta que persiste el color amarillo. Después, la reacción se trata con una pequeña cantidad de ácido acético para eliminar el exceso de reactivo y el disolvente se elimina. El residuo se purifica

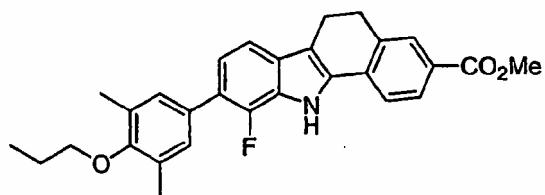
sobre gel de sílice para dar el material del título en forma de un sólido de color amarillo. ESMS  $m/z$  204,1 ( $M + H^+$ ).

- 5 [0107] Etapas 2-3: Se usan muestras de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico y clorhidrato de 2-fluoro-3-clorofenilhidrazina para obtener el producto de Fischer seguido de saponificación como en el ejemplo 1, etapa 3 y en el ejemplo 2 para dar el material del título: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,12 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,11 (dd,  $J = 6,5, 1,9$  Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,94 (m, 2H); LC/MS calculado para  $[M+H]^+ C_{17}H_{12}FCINO_2$ : 316,7, encontrado: 316,1.

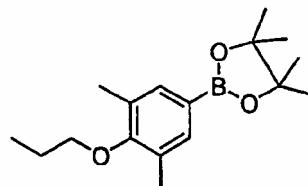
10

### Ejemplo 58

[0108] Éster metílico del ácido 9-(3,5-dimetil-4-propoxi-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico



- 15 [0109] Etapa 1 : 2-(3,5-Dimetil-4-propoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



- 20 [0110] Se calienta una mezcla de 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (500 mg, 2,02 mmol, 1 equiv), 1-bromopropano (793 mg, 6,45 mmol, 3,2 equiv) y  $K_2CO_3$  (334 mg, 2,42 mmol, 1,2 equiv) en acetona (20 ml) a 65°C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentra, se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con  $H_2O$  y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra para dar 2-(3,5-dimetil-4-propoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en forma de un aceite transparente.

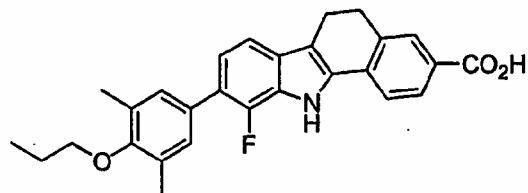
[0111] Etapa 2: Una muestra de éster metílico del ácido 9-cloro-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico en crudo (preparada como en el ejemplo

57, etapa 2) y 2-(3,5-dimetil-4-propoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano se acoplan como en el ejemplo 19, etapa 2, para dar el material del título: ESMS *m/z* 458 (M + H<sup>+</sup>).

5 **Ejemplo 59**

Ácido 9-(3,5-dimetil-4-propoxi-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

**[0112]**

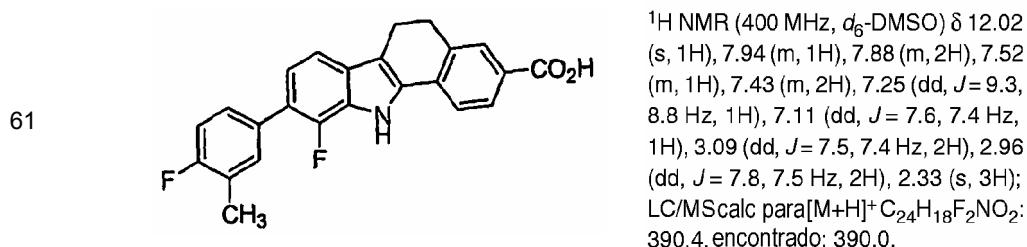
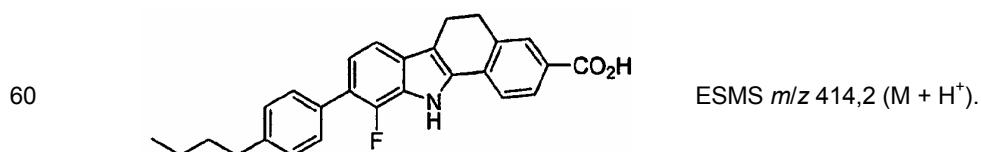


- 10 **[0113]** Una muestra de éster metílico del ácido 9-(3,5-dimetil-4-propoxi-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico se saponificó como en el ejemplo 1, etapa 2 para dar el material del título; (Acetona-d6) δ 11,07 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,10 (t, 3H);  
 15 ESMS *m/z* 444 (M + H<sup>+</sup>).

**[0114]** Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 57-59, usando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los compuestos que se muestran en la Tabla 4, a continuación.

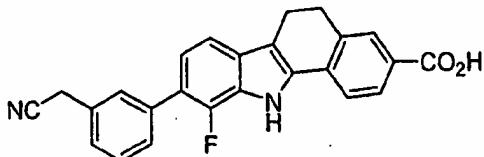
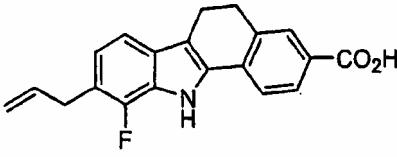
**Tabla 4**

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
--------------	------------	--------------



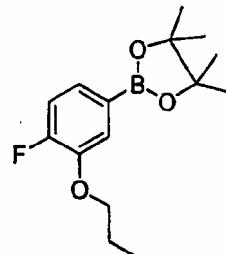
- 33 -

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
62		<sup>1</sup> H NMR (Acetona-d6) δ 10.96 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); ESMS <i>m/z</i> 430 (M + H <sup>+</sup> ).
63		(Acetona-d6) δ 11.09 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 4.12 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); ESMS <i>m/z</i> 434 (M + H <sup>+</sup> ).
64		ESMS <i>m/z</i> 436 (M + H <sup>+</sup> ).
65		ESMS <i>m/z</i> 450 (M + H <sup>+</sup> ).
66		(Acetona-d6) δ 10.92 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.08 (t, 2H), 2.98-2.90 (m, 8H); ESMS <i>m/z</i> 401 (M + H <sup>+</sup> ).
67		(DMSO-d6) δ 12.80 (bs, 1H), 11.90 (bs, 1H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10-6.98 (m, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H); ESMS <i>m/z</i> 443 (M + H <sup>+</sup> ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
68		ESMS <i>m/z</i> 397 (M + H <sup>+</sup> ).
69		(DMSO-d6) δ 12.88 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.92 (m, 2H); LC/MS calc para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>2</sub> ; 322.1, encontrado 322.1.

**[0115]** Para el compuesto 63: El ácido borónico se preparó a partir de la siguiente manera:

**[0116]** 2-(4-Fluoro-3-propoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



5

- [0117]** Se calienta una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-fenol (preparado por el método de Elliott, M. et al. GB2187731) (500 mg, 2,62 mmol, 1 equiv), 1-bromopropano (322 mg, 2,62 mmol, 1 equiv) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (434 mg, 3,14 mmol, 1,2 equiv) en acetona (20 ml) a 65°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentra, se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con NaOH acuoso 1 N y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 de hexanos/EtOAc) para dar 4-bromo-1-fluoro-2-propoxi-benceno en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 **[0118]** Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-propoxi-benceno (224 mg, 0,961 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (268 mg, 1,057 mmol, 1 equiv.), KOAc (283 mg, 2,88 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol, al 1% en moles) en DMF (anhidro, 1 ml) se purga con N<sub>2</sub> durante 10 minutos y después se calienta en un tubo cerrado

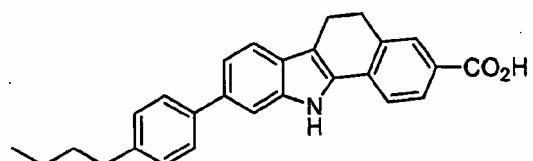
herméticamente a 80°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (1:2 de hexanos/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 2-(4-fluoro-3-propoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en forma de un aceite transparente: [MS: (ES<sup>+</sup>) 281,2 (M+1)<sup>+</sup>].

5 **[0119] Para el compuesto 69:** Se usa aliltributilestaño en lugar de un ácido borónico.

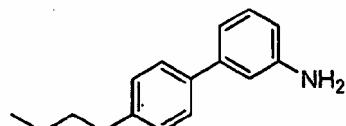
10 **Ejemplo 70**

Ácido 9-(4-butil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

**[0120]**



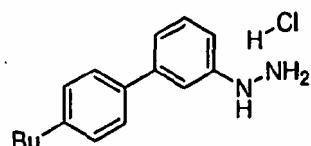
**[0121] Etapa 1: 4'-butil-bifenil-3-ilamina**



15

**[0122]** Se carga una muestra de 3-bromoanilina (2,00 g; 11,6 mmol), ácido 4-butilfenilborónico (3,1 g, 17,4 mmol) y fluoruro de cesio (5,3 g, 35 mmol) en un vial de reacción para microondas y se trata con dioxano anhídrico (12 ml) y bis(tri-terc-butilfosfina) (600 mg, 1,16 mmol). El vial se cierra herméticamente y se purga con nitrógeno durante 5 minutos. Después, la reacción se calienta a 120°C durante 5 minutos y se filtra sobre celite lavando con acetato de etilo. El disolvente se retira y el material en crudo se purifica HPLC de fase inversa activada por UV para dar el compuesto del título: ESMS *m/z* 226,2 (M + H<sup>+</sup>).

**[0123] Etapa 2: Clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina**



25

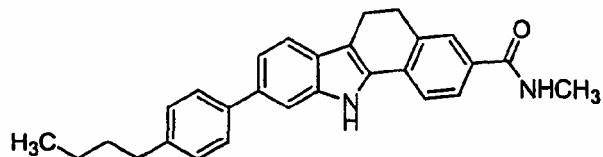
**[0124]** Este material se prepara como en el ejemplo 1, etapa 2.

**[0125] Etapa 3:** Una muestra de ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (75 mg, 0,39 mmol) disponible en el mercado y clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (115 mg, 0,41 mmol) se tratan con cloruro de cinc (134 mg, 0,99 mmol) y ácido acético (5 ml). Después, la reacción se calienta a 105°C durante 5 una noche y se enfriá a temperatura ambiente. La reacción se filtra, el filtrado se lava con metanol y se seca en una línea a alto vacío para dar el material del título en forma de un solo regioisómero. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,63 (s, 1 H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,28 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,62 (dd,  $J$  = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 10 1,65-1,55 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,92 (dd,  $J$  = 7,3, 7,3 Hz, 3H); ESIMS  $m/z$  para  $(\text{M}^+ + \text{H}^+)$  calculado 396,2, encontrado 396,2.

### Ejemplo 71

#### Metilamida del ácido 9-(4-butil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico

**[0126]**



**[0127]** Una muestra de ácido 9-(4-butil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico (116,2 mg, 41 mmol) se disuelve en DMF (1 ml) y se trata con HATU (16,3 mg, 41 mmol) y una solución de metilamina (2 M) en tetrahidrofurano (0,1 ml, 100 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina. El residuo resultante se purifica HPLC desencadenada en masa para dar el material en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización. LC/MS calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$  C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O: 409,5, 20 encontrado: 409,1

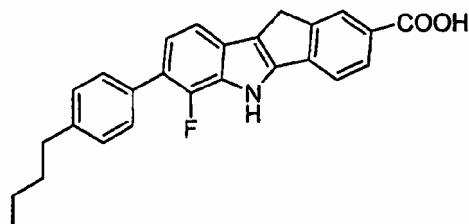
**[0128]** Repitiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 71, usando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos que se muestran en la Tabla 5, a continuación.

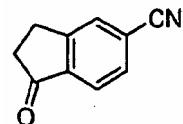
Tabla 5

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
72		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.32 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H); LC/MS calc para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O: 423.6, enc: 423.2.
73		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>4</sub> -MeOD) δ 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H); LC/MS calc para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 459.5, encontrado: 459.1.
74		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>4</sub> -MeOD) δ 7.97 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 3.53-3.81 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (m, 5H), 2.46 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); LC/MS calc para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O: 472.5, encontrado: 472.1.

**Ejemplo 75**Ácido 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indolo[1,2-b]indolo-2-carboxílico

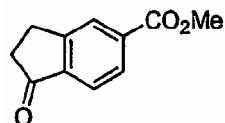
5 [0129]

[0130] Etapa 1: 1-oxo-indan-5-carbonitrilo



- [0131]** A una mezcla de 5-bromo-indan-1-ona (1 g, 4,7 mmol) y cianuro de cinc (1,11 g, 9,4 mmol) en NMP/THF (2 ml/4 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añade bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (120 mg, 5% mmol). La mezcla se purga con N<sub>2</sub> y se calienta a 120°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfria a ta, se diluye con H<sub>2</sub>O y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y salmuera y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en crudo obtenido después de la concentración se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un disolvente mixto de hexanos/EtOAc (5/1~3/1) para dar 1-oxo-indan-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro: ESMS *m/z* 158,0 (M + H<sup>+</sup>).
- 5  
10

**[0132] Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-oxo-indan-5-carboxílico**



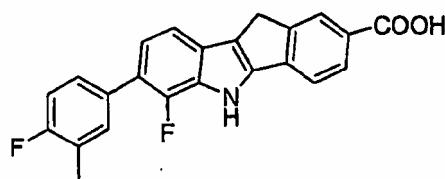
- [0133]** A una suspensión de 1-oxo-indan-5-carbonitrilo (100 mg, 0,64 mmol) en 15 KOH (25%, 0,21 ml) a 0°C se le añade H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,32 ml). La mezcla se agita a ta durante 30 min y después a 50°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporciona amida del ácido 1-oxo-indan-5-carboxílico en forma de un 20 sólido de color blanco. Al sólido se le añade HCl acuoso (4 N, 3 ml). La mezcla se calienta a 90°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. A la solución se le añade gota a gota MeOH (5 ml), seguido de trimetilsilildiazometano (2 M en éter) hasta que se consume todo el ácido carboxílico. La evaporación del disolvente 25 proporciona el producto en crudo, éster metílico del ácido 1-oxo-indan-5-carboxílico, que es lo suficientemente puro para la siguiente etapa. ESMS *m/z* 191,1 (M + H<sup>+</sup>).

- [0134] Etapas 2-4:** Se usan muestras de éster metílico del ácido 1-oxo-indan-5-carboxílico y clorhidrato de 2-fluoro-3-clorofenilhidrazina para obtener el producto de Fischer seguido de reacción de Suzuki con ácido 4-butilfenilborónico y 30 saponificación como en el ejemplo 30, etapas 1 y 2, para dar el material del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 11,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 7,6

Hz), 7,79 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,68 (t, 2H,  $J$  = 7,6 Hz), 1,66 (tt, 2H,  $J$  = 7,6, 7,6 Hz), 1,40 (ct, 2H,  $J$  = 7,6, 7,6 Hz), 0,95 (t, 3H,  $J$  = 7,60 Hz), ESMS  $m/z$  400,1 ( $M + H^+$ ).

5 **Ejemplo 76**

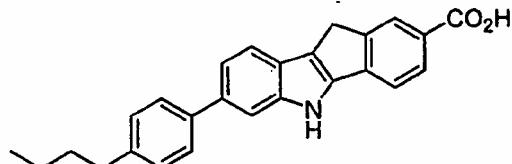
Ácido 6-fluoro-7-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico  
**[0135]**



- 10 **[0136]** El compuesto del título se obtiene siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 75 con la excepción de que se usa ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico como agente de acoplamiento en la etapa 3, con un rendimiento similar. ESMS  $m/z$  376,1 ( $M + H^+$ ).

15 **Ejemplo 77**

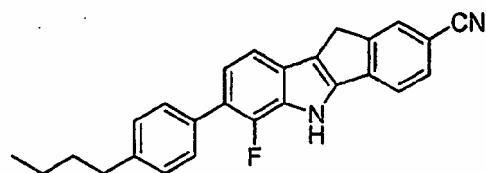
Ácido 7-(4-butil-fenil)-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico  
**[0137]**



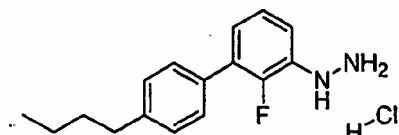
- 20 **[0138]** El material del título se obtiene haciendo reaccionar clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 1) y éster metílico del ácido 1-oxo-indan-5-carboxílico como se describe en el ejemplo 1 seguido de hidrólisis como se describe en el ejemplo 2, con un rendimiento similar. ESMS  $m/z$  382,1 ( $M + H^+$ ).

**Ejemplo 78**

- 25 7-(4-Butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carbonitrilo  
**[0139]**



**[0140] Etapa 1: Clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina**

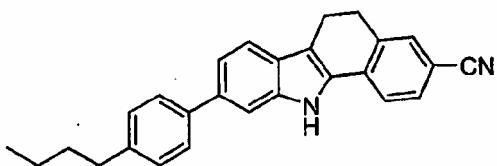


- 5    **[0141]** Este material se prepara a partir de manera análoga a la del ejemplo 70, etapa 1, con la excepción de que se usa 2-fluoro-3-cloroanilina como aporte de haluro. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{16}H_{19}FN_2$ : 259,2, encontrado: 259,2.
- 10    **[0142] Etapa 2:** Se hacen reaccionar juntos una muestra de 1-oxo-indan-5-carbonitrilo (133,5 mg, 0,85 mmol) (Ejemplo 74, etapa 1) y clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (250,4, 0,85 mmol) como en el ejemplo 1, etapa 3, seguido de purificación por HPLC de fase inversa accionada con UV para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{26}H_{21}FN_2$ : 381,2, encontrado: 381,2.

15    **Ejemplo 79**

9-(4-Butil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carbonitrilo

**[0143]**

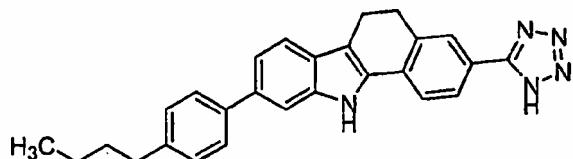


- 20    **[0144]** Este material se prepara a partir de 6-cianotetralona disponible en el mercado y clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 1) de la misma manera y con el mismo rendimiento que en el ejemplo 1, etapa 3. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{27}H_{25}N_2$ : 377,2, encontrado: 377,1, 40.

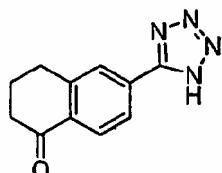
**Ejemplo 80**

25    9-(4-Butil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,11-dihidro-6H-benzo[ $\alpha$ ]carbazol

**[0145]**



**[0146] Etapa 1: 6-(1H-Tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona**

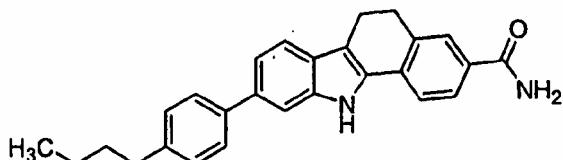


**[0147]** Se disuelve una muestra de 6-cianotetralona (102 mg, 0,60 mmol) en DMF

- 5 (1 ml), se trata con azida sódica (96,8 mg, 1,5 mmol), cloruro de amonio (31,9 mg, 0,60 mmol) y cloruro de litio (25,3 mg, 0,60 mmol) y se calienta a 120°C durante una noche. La reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae dos veces con agua. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa activada por UV para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 **[0148] Etapa 2:** Se hacen reaccionar la 6-(1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona y el clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 1) de la misma manera y con un rendimiento similar al del ejemplo 1, etapa 3, con la excepción de que el sólido se lava con ácido acético en lugar de metanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>: 420,5, encontrado: 420,1.

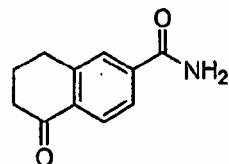
**Ejemplo 81**

- 20 Amida del ácido 9-(4-butil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carboxílico  
**[0149]**



**[0150] Etapa 1: amida del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico**

- 42 -



**[0151]** Se hidroliza una muestra de 6-cianotetralona disponible en el mercado para dar la amida como en el ejemplo 75, etapa 2. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{11}NO_2$ : 189,1, encontrado: 189,2.

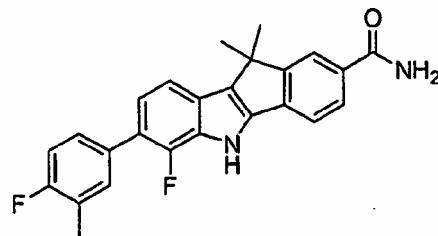
- 5 **[0152] Etapa 2:** Se hace reaccionar la amida del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico y el clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 1) de la misma manera y con un rendimiento similar al del ejemplo 1, etapa 3, RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,60 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,70 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,92 (m, 3H); LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{27}H_{27}N_2O$ : 395,5, encontrado: 395,1.
- 10

### Ejemplo 82

Amida del ácido 6-fluoro-7-(4-fluoro-3-metil-fenil)-10,10-dimetil-5,10-dihidro-

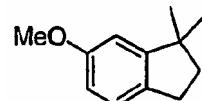
- 15 indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico

**[0153]**



**[0154] Etapa 1: 6-metoxi-1,1-dimetil-indano**

42



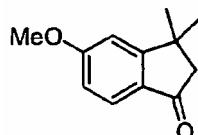
20

**[0155]** Una solución agitada y enfriada (-40°C) de tetracloruro de titanio en diclorometano anhídrico (1 M, 20 ml) se trata en una atmósfera de  $N_2$ , con una solución de dimetil cinc (2 M, 30 ml) en tolueno. Después de 30 min, se añade una solución de 6-metoxi-indan-1-ona (1,62 g, 10 mmol) en diclorometano (anhídrico, 10 ml) mediante una jeringa. Después de la adición, la reacción se calienta a ta y se

25

- continúa agitando durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfriá a -40°C y se inactiva cuidadosamente con metanol (1 ml). La mezcla se diluye con DCM y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas
- 5 se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se evaporan al vacío para dar 6-metoxi-1,1-dimetil-indano en forma de un aceite: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,20 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,82 (t, 2H,  $J$  = 7,2 Hz), 1,92 (t, 2H,  $J$  = 7,2 Hz), 1,24 (s, 6H).

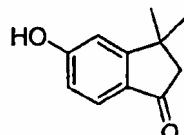
**[0156] Etapa 2: 5-metoxi-3,3-dimetil-indan-1-ona**



10

- [0157]** Una solución de 6-metoxi-1,1-dimetil-indano (1 g, 5,67 mmol) en ácido acético (5 ml) se enfriá a 0°C y se trata con una solución de trióxido de cromo (1,3 g, 13 mmol) en ácido acético/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml/4 ml). Después, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción
- 15 se diluye y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación del disolvente da 5-metoxi-3,3-dimetil-indan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo: ESMS  $m/z$  191,1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**[0158] Etapa 3: 5-hidroxi-3,3-dimetil-indan-1-ona**

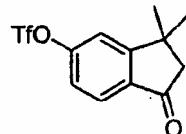


20

- [0159]** En un tubo de reacción para microondas se purga una mezcla de 5-metoxi-3,3-dimetil-indan-1-ona (880 mg, 4,63 mmol), bencenotiol (510 mg, 4,63 mmol) y carbonato potásico (64 mg, 0,46 mmol) en NMP (5 ml) con  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se calienta a 220°C durante 30 min con radiación con microondas. La mezcla de reacción se hace alcalina con  $\text{NaOH}$  acuoso 1 N (10 ml) y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 ml). La parte acuosa se acidifica en un baño de hielo con  $\text{HCl}$  6 N y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la concentración, el producto en crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexanos) para dar 5-hidroxi-3,3-dimetil-indan-1-ona en forma de un
- 25
- 30

sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 6,88 (d, 1H,  $J$  = 2 Hz), 6,84 (dd, 1H,  $J$  = 2, 8 Hz), 6,14 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,40 (s, 6H), ESMS  $m/z$  177,1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

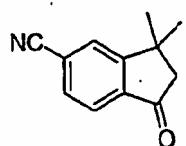
**[0160] Etapa 4: 3,3-dimetil-1-oxo-indan-5-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico**



5

**[0161]** A una suspensión de 5-hidroxi-3,3-dimetil-indan-1-ona (480 mg, 2,72 mmol) en DCM (anhidro, 10 ml), se le añade trietilamina (1,2 ml, 8,16 mmol). La suspensión se vuelve transparente. La solución se enfriá a -78°C y se trata con N-feniltrifluorometanosulfonimida (1,07 g, 3,0 mmol) en DCM (anhidro, 3 ml). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera, y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación al vacío, el producto en crudo se purifica usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10~15% en hexanos) para dar el producto deseado, 3,3-dimetil-1-oxo-indan-5-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico, en forma de un aceite: ESMS  $m/z$  309,10 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**[0162] Etapa 5: 3,3-dimetil-1-oxo-indan-5-carbonitrilo**



**[0163]** Siguiendo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 74, etapa 1, se obtiene el 3,3-dimetil-1-oxo-indan-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,65 (dd, 1H,  $J$  = 1,2, 7,6 Hz), 2,66 (s, 1H), 1,46 (s, 6H), ESMS  $m/z$  186,1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**[0164] Etapas 6 y 7:** Se hacen reaccionar juntas una muestra de 3,3-dimetil-1-oxo-indan-5-carbonitrilo y clorhidrato de (4'-fluoro-3'-metil-bifenil-3-il)-hidrazina (preparada como en el ejemplo 70, etapas 1 y 2, con la excepción de que se usan ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico y 3-cloro-2-fluoroanilina como agentes de acoplamiento) como en el ejemplo 1, etapa 3. Después, el producto en crudo se somete a hidrólisis como en el ejemplo 19, etapa 3, para dar la amida del ácido 6-fluoro-7-(4-fluoro-3-metil-fenil)-10,10-dimetil-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,

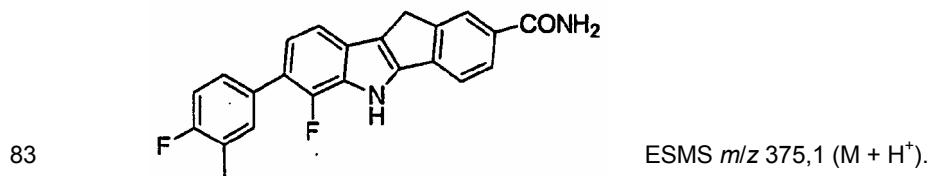
- 45 -

acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, *J* = 1,2, 7,6 Hz), 7,68 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (dd, 1H, *J* = 0,8, 7,6 Hz), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 6,65-6,50 (a, 2H), 225 (d, 3H, *J* = 1,6 Hz), 1,66 (s, 6H), ESMS *m/z* 403,2 (M + H<sup>+</sup>).

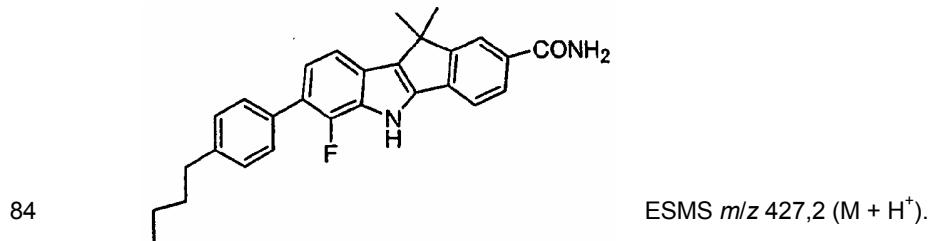
- 5 [0165] Repitiendo los procedimientos del ejemplo 81, usando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos identificados en la Tabla 6.

Tabla 6

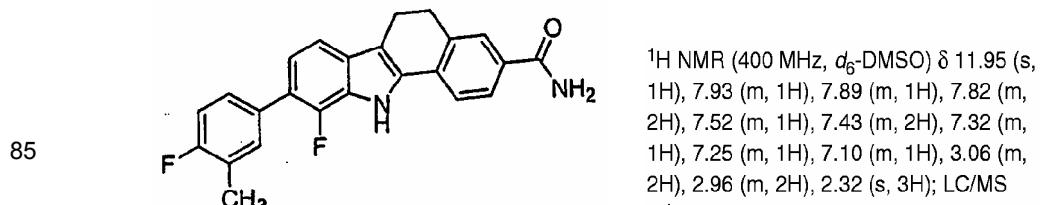
Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
--------------	------------	--------------



Se usa una muestra de 1-oxo-indan-carbonitrilo (ejemplo 75, etapa 1) en la etapas 6



Se usa una muestra de clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (preparado como en el ejemplo 78, etapa 1) en la etapa 6.

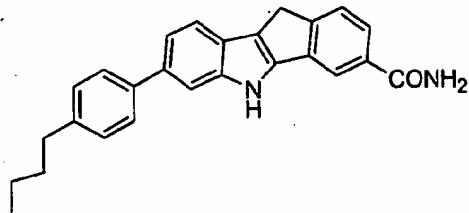


Se usa una muestra de 6-cianotetralona disponible en el mercado, en la etapa 6.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,32 (s, 3H); LC/MS calc para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 389,4, encontrado: 389,1.

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
--------------	------------	--------------

86

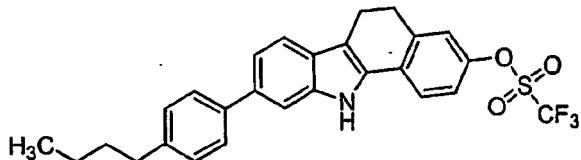
ESMS *m/z* 381,2 (M + H<sup>+</sup>).

Se usan una muestra de clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 1) y cianoindanona, en la etapa 6.

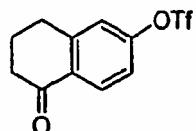
### Ejemplo 87

9-(4-Butil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzofalcarbazol-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

5 [0166]



**[0167]** Etapa 1: 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



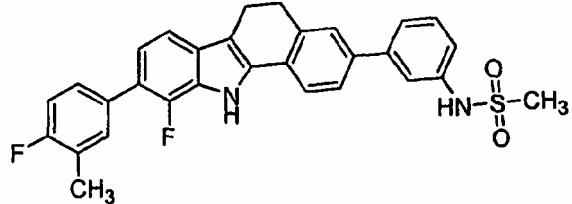
10 [0168] Este material conocido se prepara a partir de acuerdo con un procedimiento informado (Tetrahedron Lett. 1992, 33(38), 5499).

[0169] Etapa 2: El material del título se prepara haciendo reaccionar 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico y clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 2) de una manera análoga y con un rendimiento similar al del ejemplo 1, etapa 3, con la excepción de que la purificación se realiza por HPLC de fase inversa activada por UV. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,94 (m, 3H); LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: 500,5, encontrado: 20 500,0.

**Ejemplo 88**

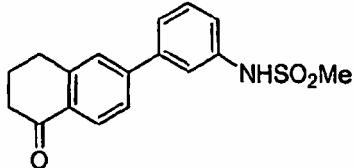
N-[3-[10-Fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-fenil]-metanosulfonamida

**[0170]**



5

**[0171]**      Etapa 1 : N-[3-(5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-metanosulfonamida



- [0172]** Se cargan una muestra del 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico conocido (Tetrahedron Lett. 1992, 33(38), 5499) (77,6 mg, 0,26 mmol) prepara de acuerdo con métodos conocidos y ácido 3-metanosulfonilamino-bencenoborónico (85,1 mg, 0,40 mmol) en un recipiente de reacción para microondas y se tratan con dioxano anhídrico (1 ml) y fluoruro de cesio (94 mg, 0,62 mmol) seguido de bis(tri-t-butil-fosfina)paladio (13,5 mg, 0,026 mmol).
- 10 La reacción se purga con nitrógeno durante 5 minutos y después se calienta a 120°C durante 15 minutos con radiación con microondas. La reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con agua. Después, los productos orgánicos se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa desencadenada en masa: LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S: 20 316,1, encontrado: 316,1.

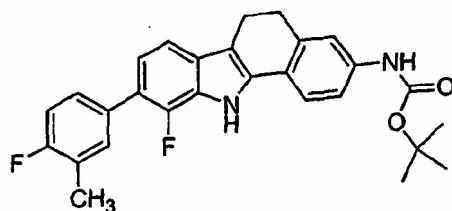
- [0173]** Etapa 2: El material del título se prepara haciendo reaccionar N-[3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-metanosulfonamida y clorhidrato de (4'-fluoro-3'-metilbifenil-3-il)-hidrazina (preparado como en el ejemplo 70, etapas 1 y 2 con la excepción de que se usan ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico y 3-cloro-2-fluoroanilina como agentes de acoplamiento) de una manera análoga a la del ejemplo 1, etapa 3, con la excepción de que la purificación se realiza por HPLC de fase inversa activada por UV: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,66 (s, 1 H), 9,88 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J =

8,2 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{30}H_{25}F_2N_2O_2S$ : 515,6, encontrado: 515,0.

5 **Ejemplo 89**

Éster terc-butílico del ácido [10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-carbámico

**[0174]**



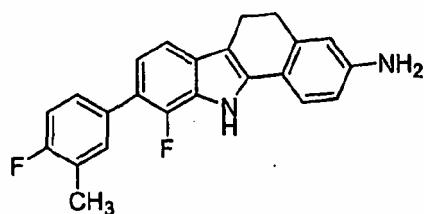
- 10 **[0175]** Una muestra del ejemplo 61 (441,5 mg, 1,13 mmol) se trata con alcohol *terc*-butílico (10 ml), difenilfosforil azida (343 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (126 mg, 1,25 mmol). Después, la reacción se calienta a reflujo durante una noche, se concentra y se purifica por HPLC de fase inversa activada por UV para dar el compuesto del título. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{28}H_{27}F_2N_2O_2$ : 461,5, encontrado: 461,2.

15

**Ejemplo 90**

10-Fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-ilamina

**[0176]**

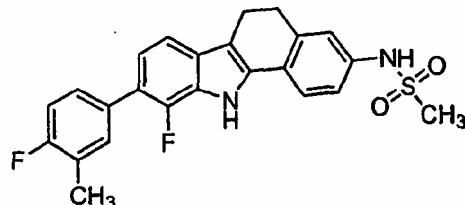


- 20 **[0177]** Una muestra de éster *terc*-butílico del ácido [10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-carbámico (ejemplo 89) (33 mg, 0,072 mmol) se trata con diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentra y se purifica por HPLC de fase inversa desencadenada en masa para dar la sal TFA del compuesto del título. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{23}H_{19}F_2N_2$ : 361,4, encontrado: 361,2.

**Ejemplo 91**

N-[10-Fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-metanosulfonamida

[0178]



5

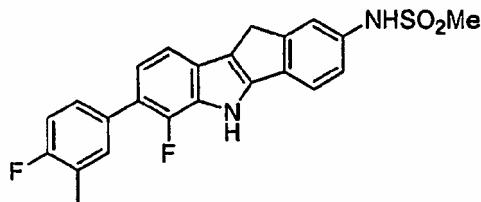
[0179] Una muestra de trifluoroacetato de 10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-ilamina (ejemplo 90) (17,8 mg, 0,038 mmol) se trata con diclorometano (1 ml) y piridina (0,5 ml). Después, la reacción se trata con cloruro de metanosulfonilo (8,6 mg, 7,5 mmol) y la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentra y se purifica por HPLC de fase inversa desencadenada en masa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LC/MS calculado para [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 457,1, encontrado: 457,0

**Ejemplo 92**

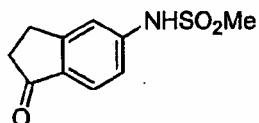
N-[6-Fluoro-7-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il]-

20 metanosulfonamida

[0180]



[0181] Etapa 1: N-(1-Oxo-indan-5-il)-metanosulfonamida



**[0182]** Una muestra de 5-amino-indan-1-ona (100 mg, 0,68 mmol) se trata con una solución de piridina (59 mg, 0,75 mmol) en una mezcla de diclorometano (1,5 ml) y tetrahidrofuran (1,5 ml). Después, la reacción se enfria en un baño de hielo. Se añade gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (86 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofuran (1,5 ml) y la reacción se deja en agitación durante 2 horas a la temperatura de un baño de hielo y a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae dos veces con HCl 1 M. Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se elimina para dar el material del título (64 mg, rendimiento del 42%) que no se purifica sino que se lleva a continuación tal cual: LC/MS calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ : 226,0, encontrado: 226,0.

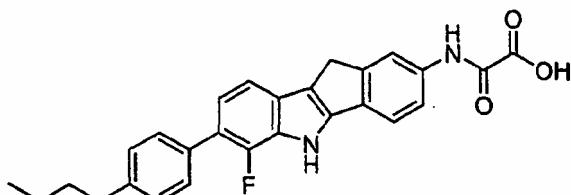
50

**[0183]** Etapa 2: El material del título se prepara con un rendimiento del 29% haciendo reaccionar *N*-(1-oxo-indan-5-il)-metanosulfonamida y clorhidrato de (4'-fluoro-3'-metil-bifenil-3-il)-hidrazina (preparado como en el ejemplo 70, etapas 1 y 2 con la excepción de que se usan ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico y 3-cloro-2-fluoroanilina como agentes de acoplamientos) de manera análoga a la del ejemplo 1, etapa 3, con la excepción de que la purificación se realiza por HPLC de fase inversa activada por UV: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,08 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 3H); LC/MS calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 425,1, encontrado: 425,1.

### Ejemplo 93

25  $\text{N}$ -[6-Fluoro-7-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il]-metanosulfonamida

**[0184]**



**[0185]** Este material se prepara a partir de una manera similar al ejemplo 92 con la excepción de que en la etapa 1, el agente de acilación es cloruro de oxalilo y en la etapa 2, la hidrazina es clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina

- 51 -

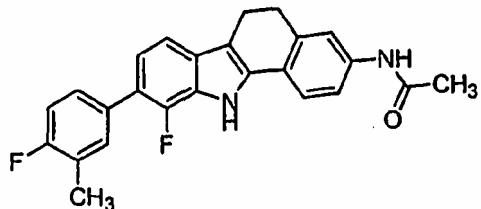
(ejemplo 78, etapa 1); LC/MS calc. para  $[M]^+$   $C_{27}H_{23}FN_2O_3$ : 442,2, encontrado: 442,1.

**Ejemplo 94**

$N$ -(10-Fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il)-

5 acetamida

**[0186]**

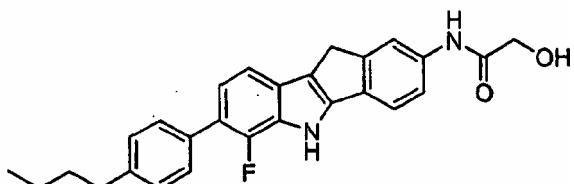


[0187] Una muestra de trifluoroacetato de 10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-ilamina (ejemplo 88) (16,5 mg, 0,035 mmol) se trata 10 con dioxano (1 ml) y anhídrido acético (43 mg, 0,42 mmol) y se calienta a 50°C durante una noche. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se concentra y se purifica por HPLC de fase inversa desencadenada en masa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 8 12,49 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,63 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,75 15 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{25}H_{21}F_2N_2O$ : 403,4, encontrado: 403,1.

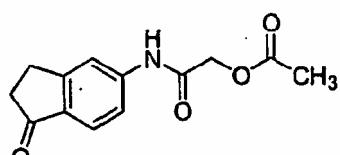
20 **Ejemplo 95**

$N$ -(7-(4-Butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-blindol-2-il]-2-hidroxi-acetamida

**[0188]**



[0189] Etapa 1: (1-Oxo-indan-5-ilcarbamoyl)-metil éster del ácido acético



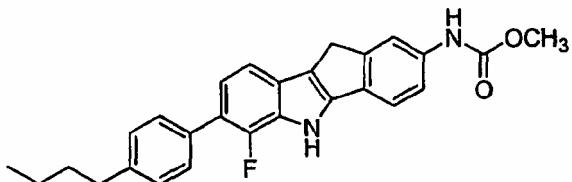
**[0190]** A una solución de 5-amino-indan-1-ona (disponible en el mercado, 100 mg, 0,679 mmol, 1 equiv) en DCM (5 ml), se le añade piridina (0,066 ml, 0,815 mmol, 1,2 equiv). La solución resultante se enfriá a 0°C seguido de la adición de cloruro de acetoxiacetilo (0,073 ml, 0,679 mmol, 1 equiv). Después de agitar a 0°C durante 5 15 min, la reacción se calienta a 25°C y se agita durante 12 h. La reacción se diluye con DCM y se lava secuencialmente con HCl 1 N (ac.) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La solución orgánica resultante se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (1:6 de hexanos/EtOAc) para dar (1-oxo-indan-5-ilcarbamoyl)-metil éster del ácido acético 10 en forma de un sólido de color blanquecino (136 mg, rendimiento del 81%). [MS: (ES<sup>+</sup>) 248,1 (M+1)<sup>+</sup>].

**[0191] Etapas 2 y 3:** El material del título se prepara haciendo reaccionar éster metílico del ácido (1-oxo-indan-5-il)-carbámico y clorhidrato de (4'-butil-2-fluorobifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 78, etapa 1) de una manera análoga a la del ejemplo 15 1, etapa 3 seguido de hidrólisis como en el ejemplo 2 y purificación por HPLC de fase inversa desencadenada en masa: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 429,2, 20 encontrado: 429,2.

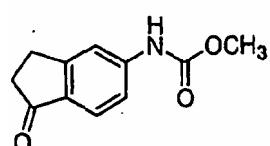
### Ejemplo 96

Éster metílico del ácido 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il-carbámico

25 **[0192]**



**[0193] Etapa 1: Éster metílico del ácido (1-Oxo-indan-5-il)-carbámico**



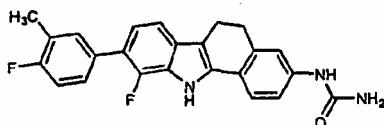
- [0194]** A una suspensión de 5-amino-indan-1-ona (disponible en el mercado, 100 mg, 0,679 mmol, 1 equiv) en una mezcla 2:1 v/v de EtOAc/H<sub>2</sub>O (6 ml) se le añade NaHCO<sub>3</sub> (114 mg, 1,36 mmol, 2 equiv). La mezcla resultante se enfriá a 0°C seguido de la adición de cloroformiato de metilo (0,052 ml, 0,679 mmol, 1 equiv).
- 5      Despues de agitar a 0°C durante 15 min, la reacción se calienta a 25°C y se agita durante 12 h. La reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con HCl 1 N (ac.) y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica resultante se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para dar éster metílico del ácido (1-oxo-indan-5-il)-carbámico en forma de un sólido de color castaño (124 mg, rendimiento del 89%).
- 10     [MS: (ES<sup>+</sup>) 206,1 (M+1)<sup>+</sup>].

- [0195]** Etapa 2: El material del título se prepara haciendo reaccionar éster metílico del ácido (1-oxo-indan-5-il)-carbámico y clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 78, etapa) de una manera similar al ejemplo 1, etapa 3 con la excepción de que la purificación se realiza mediante HPLC de fase inversa
- 15     desencadenada en masa: RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 429,2, encontrado: 429,2.

20     **Ejemplo 97**

[10-Fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-urea

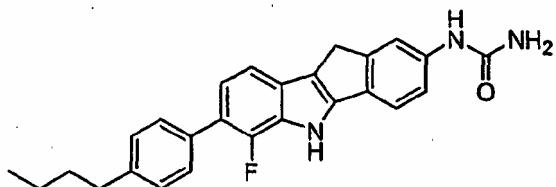
**[0196]**



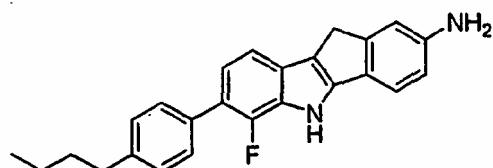
- [0197]** Una muestra del ácido 6-fluoro-7-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,10-dihidro-25 indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico (ejemplo 61) (30 mg, 0,075 mmol) se trata con tolueno(1 ml), difenilfosforil azida (22,2 mg, 0,081 mmol) y trietilamina (8,2 mg, 8,1 mmol) y se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas. Despues, la reacción se trata con amoniaco concentrado y se calienta a reflujo durante una noche. Despues, la reacción se concentra por evaporación rotatoria y se purifica usando una HPLC activada por UV para dar 8,4 mg (rendimiento del 27%) de [10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-urea; LC/MS calc para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: 404,2, encontrado: 404,0.

**Ejemplo 98**

[7-(4-Butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il]-urea  
**[0198]**



5 **[0199]** Etapa 1: 7-(4-Butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-ilamina



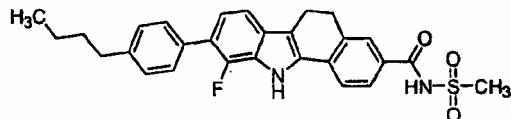
**[0200]** El material del título se prepara con una rendimiento del 17% haciendo reaccionar 5-amino-indan-1-ona (disponible en el mercado) y clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (Ejemplo 78, etapa) de una manera análoga a la del ejemplo 1, etapa 3; LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{25}H_{23}FN_2$ : 371,2, encontrado: 371,2.

**[0201]** Etapa 2: A una suspensión de 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-ilamina (25 mg, 0,068 mmol, 1 equiv.) en una mezcla 1:1 v/v de AcOH/H<sub>2</sub>O (1 ml) se le añade una solución de NaOCN (4,4 mg, 0,068 mmol, 1 equiv) en H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla resultante se agita a 25°C durante 2 h, temperatura a la cual se añade más cantidad de NaOCN (4,4 mg, 0,068 mmol, 1 equiv) a la reacción. La mezcla resultante se agita a 25°C durante 12 h más. La reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica resultante se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  
 15 Después de la concentración, el producto en crudo se purifica por LCMS preparativa de RP para dar [7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il]-urea (10 mg, rendimiento del 36%): RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 5,53 (s a), 3,72 (s, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{26}H_{24}FN_3O$ : 414,2, encontrado: 414,2.

**Ejemplo 99**

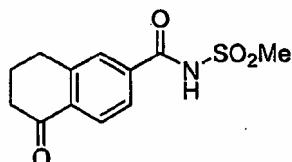
N-[9-(4-Butil-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carbonil]-metanosulfonamida

**[0202]**



5

**[0203]** Etapa 1 : N-(5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-metanosulfonamida



**[0204]** Una muestra de la amida del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (Ejemplo 81, Etapa 1) (29,4 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (71 ml) se trata con  $K_2CO_3$  (36,5 mg, 0,26 mmol), KOH en polvo (32,9 mg, 0,82 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,6 mg, 0,008 mmol), en ese orden. La reacción se calienta a 55°C y se agita vigorosamente durante 20 minutos. Después, se añade una solución de cloruro de metanosulfonilo (23,2 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) durante 20 minutos y la reacción se agita a 55°C durante una noche. Después, la reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se extrae dos veces con agua. Después, la fase orgánica se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y el disolvente se elimina. Se toma la sulfonamida en crudo (35,5 mg, rendimiento del 86%) sin purificación; LC/MS calculado para  $[M+H]^+$

20  $C_{12}H_{13}NO_4S$ : 268,1, encontrado: 268,1.

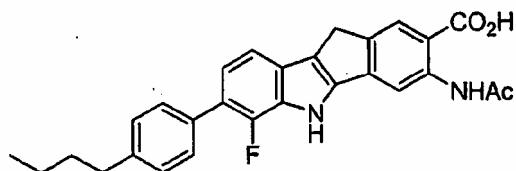
**[0205]** Etapa 2: El material del título se prepara con un rendimiento del 45% haciendo reaccionar 5-amino-indan-1-ona (disponible en el mercado) y clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (Ejemplo 78, etapa 1) de una manera análoga a la del ejemplo 1, etapa 3; LC/MS calc para  $[M+H]^+$   $C_{28}H_{28}FN_2O_3S$ : 491,6, encontrado: 491,1.

**Ejemplo 100**

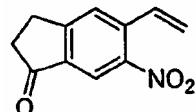
Ácido 3-acetilamino-7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico

30 **[0206]**

- 56 -

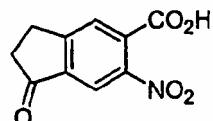


**[0207] Etapa 1: 6-Nitro-5-vinil-indan-1-ona**



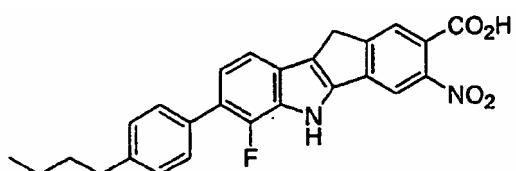
- [0208] Se calentó una solución de 5-bromo-6-nitro-indan-1-ona (58 mg, 0,23 mmol),**
- 5 (J. Med. Chem., 2003, 46, 399-408), éster dibutílico del ácido vinilborónico (74 ml, 0,34 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (7,8 mg, 0,0011 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (167 mg, 1,57 mmol) en 4:1 de  $\text{TBF}/\text{H}_2\text{O}$  (1,4 ml/360 ml) a 80°C durante una noche. La reacción en crudo se filtró sobre Celite y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en crudo se sometió a cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ) para dar 36 mg (79%) de 6-nitro-5-vinil-indan-1-ona; LC/MS calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ : 204,1, encontrado: 204,1.
- 10

**[0209] Etapa 2: Ácido 6-nitro-1-oxo-indan-5-carboxílico**



- [0210] Se calentó una solución de 6-nitro-5-vinil-indan-1-ona (36 mg, 0,18 mmol),**
- 15  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,8 mg, 8,9 mmol) y  $\text{NaIO}_4$  (152 mg, 0,713 mmol) en una mezcla de  $\text{CCl}_4$  (300  $\mu\text{l}$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  (445  $\mu\text{l}$ ) y acetonitrilo (300  $\mu\text{l}$ ) a 50°C durante 2 horas y después se enfrió TA, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El ácido carboxílico en crudo se purificó por HPLC desencadenada en masa para dar 26 mg (66%) de ácido 6-nitro-1-oxo-indan-5-carboxílico; LC/MS calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_5$ : 222,0, encontrado: 222,0.

**[0211] Etapa 3: Ácido 7-(4-butyl-fenil)-6-fluoro-3-nitro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico**



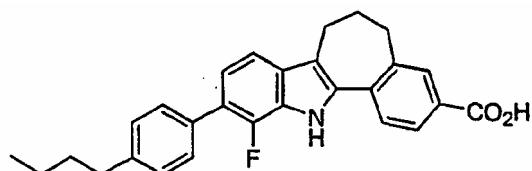
**[0212]** Un vial de reacción que puede cerrarse herméticamente se cargó con ácido 6-nitro-1-oxo-indan-5-carboxílico (26 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 78, etapa 1) (25 mg, 0,12 mmol), cloruro de cinc (II) (24 mg, 0,18 mmol) y ácido acético (1,5 ml), se cerró herméticamente y se 5 calentó a 105°C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y se purificó por HPLC activada por UV para dar 22 mg (41%) de ácido 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-3-nitro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico; LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{26}H_{21}FN_2O_4$ : 445,1, encontrado: 445,1.

**[0213] Etapas 4 y 5:** Una solución de ácido 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-3-nitro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico (20 mg, 0,055 mmol) en etanol (2 ml) y THF (1 ml) se trató con Pd al 10%/C - tipo DeGussa (5 mg) y se sometió a burbujeo con  $H_2$  (g) durante 15 min. La reacción se mantuvo en una atmósfera de  $H_2$  (g) durante una noche y después se filtró sobre Celite y se concentró. LC/MS calculado para  $[M+H]^+$   $C_{26}H_{23}FN_2O_2$ : 415,2, encontrado: 415,2. El compuesto de amino en 10 crudo se diluyó en THF (1 ml), se enfrió a 0°C y se trató con  $Et_3N$  (16 ml, 0,12 mmol) seguido de anhídrido acético (11 ml, 0,12 mmol). La reacción se calentó a TA, se agitó durante, se concentró y se purificó por HPLC activada por UV para dar 4,4 mg (17%) del compuesto del título; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,43 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 15 7,31 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J$  = 8,0, 7,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,64 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,93 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H); LC/MS 20 calc. para  $[M+H]^+$   $C_{28}H_{28}FN_2O_3S$ : 491,2, encontrado: 491,1.

### Ejemplo 101

25 **Ácido 10-(4-butil-fenil)-11-fluoro-5,6,7,12-tetrahidro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indolo-3-carboxílico**

#### [0214]



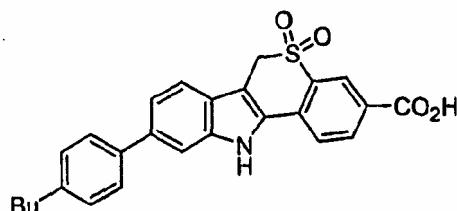
**[0215]** El material del título se prepara con un rendimiento del 34% haciendo 30 reaccionar ácido 5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-carboxílico (*J. Org. Chem.* 1962, 27(1), p 70-76) y clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (preparado como en el ejemplo 69, etapas 1 y 2, con la excepción de que

se usa ácido 4-n-butilfenilborónico como agente de acoplamiento) de una manera análoga a la del ejemplo 1, etapa 3, con la excepción de que la purificación se realiza por HPLC de fase inversa desencadenada en masa: RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d6) δ 10,72 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 5 7,31 (d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>2</sub>: 428,2, encontrado: 428,2.

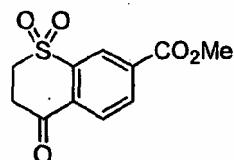
### Ejemplo 102

10 Ácido 9-(4-butil-fenil)-5,5-dioxo-6,11-dihidro-5H-516-tia-11-aza-benzo[*a*]fluoreno-3-carboxílico

**[0216]**



**[0217]** Etapa 1: Éster metílico del ácido 1,1,4-trioxo-116-tiocroman-7-carboxílico



15

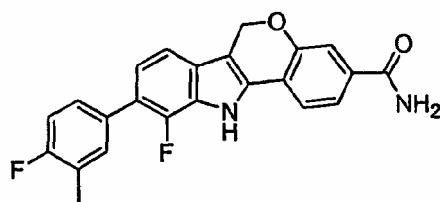
**[0218]** Una muestra del éster metílico del ácido 4-oxo-tiocroman-7-carboxílico conocido (documento US2003158413) (24,2 mg, 0,11 mmol) se trata con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (30 mg, 0,26 mmol) en ácido acético (1 ml). Después, la reacción se calienta a 100°C durante 1,5 horas y el 20 disolvente se elimina para dar el material del título que no se purifica, sino que se lleva a continuación tal cual; LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>S: 254,0, encontrado: 254,1.

**[0219]** Etapa 2: El material en crudo de la etapa 1 se trata con clorhidrato de (4'-butil-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 70, etapa 2) (39 mg, 0,142 mmol), cloruro de cinc (37 mg, 0,27 mmol) y ácido acético (1 ml) y se calienta a 105°C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se trata con acetato de etilo y agua. Hay sólidos que no se disuelven, pero se suspenden en el acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan una vez más con agua y después se drenan

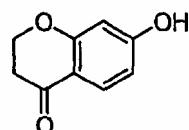
en un matraz junto con los sólidos. El disolvente se elimina y la mezcla en crudo se disuelve en dioxano caliente (5 ml) y se trata con etanol (3 ml), agua (1 ml) e hidróxido de litio ~ (100 mg) en exceso. La reacción se agita a 70°C durante 2 horas, se enfriá a temperatura ambiente y se acidifica con HCl 1 M hasta que se vuelve 5 ácida. El disolvente se elimina y la reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se descarta. Los extractos orgánicos se extraen 3 veces con agua y se descartan. Los extractos básicos se acidifican con HCl concentrado y se extraen dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre 10 MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa activada por UV para dar el material del título en forma de un sólido de color blanco. El material está contaminado con ~15% de ácido 7-(4-butil-fenil)-5,5-dioxo-6,11-dihidro-5H-516-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3-carboxílico. Los datos de la RMN sólo 15 se dan para el material del título; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,30 (s, 1H), 8,39-8,31 (m, 2H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,64 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 0,93 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 3H); ESIMS *m/z* para (M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>) calculado 446,1, encontrado 446,1.

### Ejemplo 103

20 Amida del ácido 10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno-3-carboxílico  
**[0220]**



**[0221]** Etapa 1: 7-Hidroxi-croman-4-ona



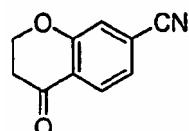
25

**[0222]** A una mezcla agitada de resorcinol (5 g, 45,5 mmol) y ácido 3-cloropropiónico (5,2 g, 48 mmol) se le añade, en una porción, ácido trifluorometanosulfónico (25 g, 166 mmol). La mezcla se agita a temperatura

ambiente durante 10 min y después se calienta 80°C durante 30 min. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y la mezcla se diluye con DCM (200 ml). La solución se vierte lentamente en agua enfriada con hielo (200 ml). Se separan las dos capas y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica 5 combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se obtiene la 3-cloro-1-(2,4-dihidroxifenil)-propan-1-ona en crudo, en forma de un sólido de color naranja (6,9 g) después de la evaporación del disolvente y se lleva tal cual a la siguiente etapa.

10 [0223] Se disuelve la 3-cloro-1-(2,4-dihidroxifenil)-propan-1-ona en crudo (6,9 g) en hidróxido sódico (2 N, 100 ml) a 0°C. La solución se agita durante 2 h y se acidifica con HCl (5 N) a pH = 3. La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Despues de la evaporación del disolvente, se obtiene 7-hidroxi-croman-4-ona en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,47 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,70 (t, 2H, J = 6,4 Hz).

15 [0224] Etapa 2: 4-Oxo-croman-7-carbonitrilo

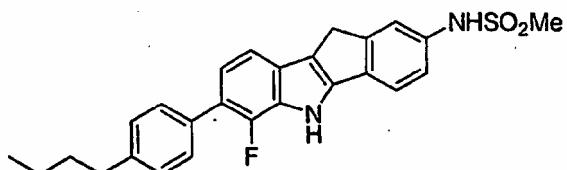


20 [0225] Siguiendo la misma secuencia de transformaciones que se ha descrito en el ejemplo 81, etapas 4 y 5, se obtiene 4-oxo-croman-7-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,60 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 2,88 (t, 1H, J = 6,4 Hz).

25 [0226] Etapa 3: Una muestra de 4-oxo-croman-7-carbonitrilo y clorhidrato de (4'-fluoro-3'-metil-bifenil-3-il)-hidrazina (preparada como en el ejemplo 70, etapas 1 y 2, con la excepción de que se usa ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico como agente de acoplamiento) se hacen reaccionar juntos como en el ejemplo 1, etapa 3. Despues, el producto en crudo se somete a hidrólisis como en el ejemplo 19, etapa 3 para dar amida del ácido 10-fluoro-9-(4-fluoro-3-metil-fenil)6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,14-7,08 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 2,33 (d, 3H, J = 1,6 Hz). ESMS *m/z* 390,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 104**

N-[7-(4-Butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il]-metanosulfonamida  
**[0227]**

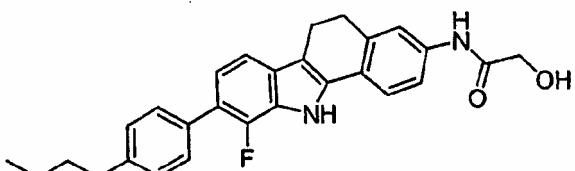


- 5    **[0228]** El material del título se prepara a partir de una manera similar al ejemplo 92 con la excepción de que en la etapa 2, la hidrazina es clorhidrato de (4'-butil-2-fluoro-bifenil-3-il)-hidrazina (ejemplo 78, etapa 1): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona-*d*6)  $\delta$  11,17 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,19 (dd, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,69 (t, 2H),  
10    1,71-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); ESMS *m/z* 449,2 (M+H $^+$ ).

**Ejemplo 105**

N-[9-(4-Butil-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-2-hidroxi-acetamida

- 15    **[0229]**

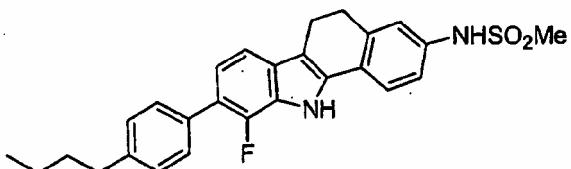


**[0230]** El material del título se prepara a partir de manera similar a la del ejemplo 95, utilizando los materiales de partida apropiados: ESMS *m/z* 443,2 (M+H $^+$ ).

- 20    **Ejemplo 106**

N-[9-(4-Butil-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-metanosulfonamida

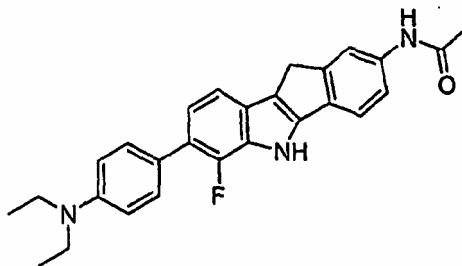
- [0231]**



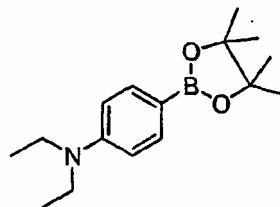
**[0232]** El material del título se prepara a partir de una manera similar al ejemplo 92 utilizando los materiales de partida apropiados: ESMS  $m/z$  463,2 ( $M+H^+$ ).

**Ejemplo 107**

- 5 N-[7-(4-Dietilamino-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indol-2-il]-acetamida  
**[0233]**



**[0234]** Etapa 1: Dietil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina



- 10 **[0235]** Se disuelve 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (500 mg, 2,28 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidra (5 ml) y se enfriá a 0°C. Se añade NaH (dispersión al 60%, 201 mg, 5,02 mmol, 2,2 equiv) y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 min, después de lo cual, a la mezcla de reacción se le añade gota a gota yodoetano (0,38 ml, 2,1 equiv). Después de completarse esta adición, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con  $H_2O$  (x 5) y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra para dar dietil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina en forma de un sólido pegajoso de color pardo: ESMS  $m/z$  276,1 ( $M + H^+$ ).
- 15 **[0236]** Etapa 2: Se disuelven parcialmente el producto de la etapa 1 (200 mg, 0,7268 mmol), 3-bromo-2-fluoro-fenilamina (165 mg, 0,7268 mmol, 1 equiv),  $Na_2CO_3$  (616 mg, 5,814 mmol, 8 equiv.) y  $Pd(PPh_3)_4$  (84 mg, 0,1 equiv.) en una mezcla de DMF (10 ml) y  $H_2O$  (2 ml). Se burbujea gas  $N_2$  a través de esta mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla resultante se calienta a 150°C en un tubo cerrado herméticamente con radiación por microondas durante 10 min. La reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con  $H_2O$ , NaOH (ac.) y NaCl acuoso saturado 1 N. La solución orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra.

El residuo resultante se purifica sobre gel de sílice (2:1 de hexanos/EtOAc) para dar el producto de anilina en forma de un aceite de color amarillo. ESMS  $m/z$  259,1 ( $M + H^+$ ).

**[0237] Etapas 3-4:** El material del título se prepara a partir de una manera similar al ejemplo 1, etapas 2 y 3, usando el producto del ejemplo 107, etapa 2 y la N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida disponible en el mercado: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal TFA)  $\delta$  7,89 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 3,78-3,65 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,18 (t, 6H); ESMS  $m/z$  428,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 10 Ejemplos 108-124

**[0238]** Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 17, 30, 57, 75 y/o 107, usando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos identificados en la Tabla 7.

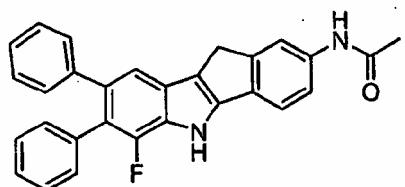
15

Tabla 7

## Compuesto N°

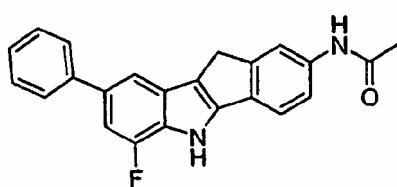
## Estructura

RMN y/o ESEM



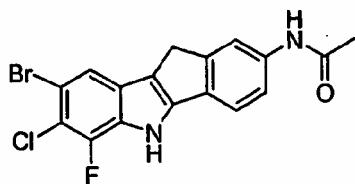
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.06 (bs, 1H), 10.02 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.12 (m, 10H), 3.74 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); ESMS *m/z* 415.1 (M + H<sup>+</sup>).

109



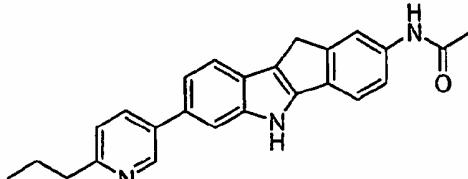
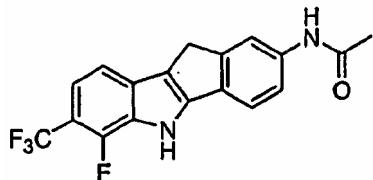
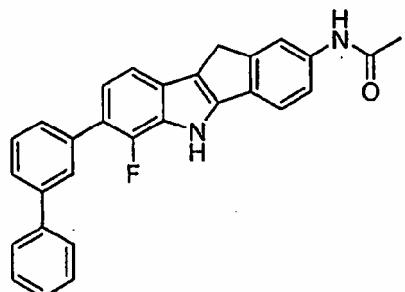
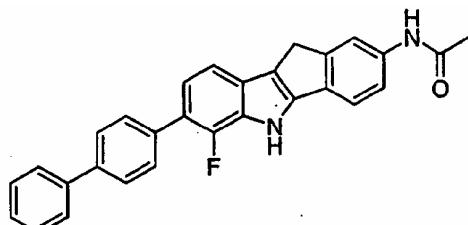
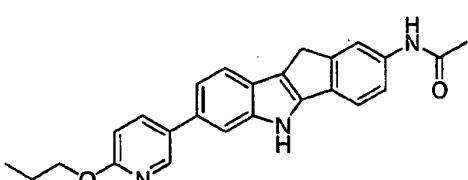
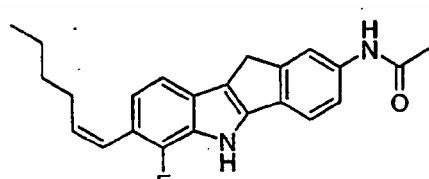
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetona-*d*6) δ 11.13 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.11 (s, 3 H); ESMS *m/z* 357.1 (M + H<sup>+</sup>).

110



<sup>1</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (bs, 1H), 10.03 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.08 (s, 3 H); ESMS *m/z* 394.9 (M + H<sup>+</sup>).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
111		ESMS <i>m/z</i> 429.2 (M+ H <sup>+</sup> ).
112		ESMS <i>m/z</i> 415.2 (M + H <sup>+</sup> ).
113		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, sal TFA) δ 12.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.23 (br, 4H), 1.66 (br, 4H), 1.58 (br, 2H); ESMS <i>m/z</i> 427.1 (M + H <sup>+</sup> ).
114		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, sal TFA) δ 7.89-7.81 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.75-3.65 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 2H); ESMS <i>m/z</i> 440.2 (M + H <sup>+</sup> ).
115		ESMS <i>m/z</i> 396.3 (M + H <sup>+</sup> ).
116		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.72 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.47 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESMS <i>m/z</i> 383.2 (M+H <sup>+</sup> ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
117		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.85 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 0.97 (m, 3H); ESMS <i>m/z</i> 382.5 (M + H <sup>+</sup> ).
118		ESMS <i>m/z</i> 349.1 (M + H <sup>+</sup> ).
119		ESMS <i>m/z</i> 433.5 (M + H <sup>+</sup> ).
120		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.09 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 6H), 7.56-7.40 (m, 6H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); ESMS <i>m/z</i> 433.3 (M + H <sup>+</sup> ).
121		ESMS <i>m/z</i> 398.2 (M + H <sup>+</sup> ).
122		ESMS <i>m/z</i> 363.1 (M + H <sup>+</sup> ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
123		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.92 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESMS <i>m/z</i> 363.4 (M + H <sup>+</sup> ).
124		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.02 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H); ESMS <i>m/z</i> 413.2 (M + H <sup>+</sup> ).

### Ejemplos 125-136

- [0239] Repitiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 97, inactivando con amoníaco o con metanol, usando los ácidos carboxílicos apropiados como 5 materiales de partida (obtenidos por los procedimientos que se describen en ejemplos 30, 57,75,107 y/o 143), se obtienen los siguientes compuestos identificados en la Tabla 8,

**Tabla 8**

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
125		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6, HCl sal) δ 11.79 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (bs, 4H), 2.98-2.87 (m, 4H), 1.82 (bs, 4H), 1.64 (bs, 2H); ESMS <i>m/z</i> 470.1 (M + H <sup>+</sup> ).

- 67 -

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
126		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, HCl sal) δ 11.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.52 (bs, 2H), 7.43-7.42 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.85 (bs, 2H), 3.30 (bs, 4H), 1.72 (bs, 4H), 1.60 (bs, 2H), 1.50 (s, 6H); ESMS <i>m/z</i> 469.2 (M + H <sup>+</sup> ).
127		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Acetona- <i>d</i> 6, sal TFA) δ 11.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 4H), 7.20-7.16 (, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 4H), 1.74-1.72(m, 4H), 1.60(s, 6H), 1.62-1.59(m, 2H); ESMS <i>m/z</i> 484.2 (M + H <sup>+</sup> ).
128		ESMS <i>m/z</i> 473.1 (M + H <sup>+</sup> ).
129		ESMS <i>m/z</i> 458.1 (M+H <sup>+</sup> ).
130		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.77 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.31 (d, 3H); ESMS <i>m/z</i> 419.1 (M + H <sup>+</sup> ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
131		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, HCl sal) δ 12.08 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.86 (bs, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 2H), 5.20 (bs, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 1.10 (t, 6H); ESMS <i>m/z</i> 429.2 (M + H <sup>+</sup> ).
132		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, HCl sal) δ 11.96 (br, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18-7.76 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 4H), 1.10 (t, 6H); ESMS <i>m/z</i> 458.2 (M + H <sup>+</sup> ).
133		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, HCl sal) δ 11.83 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.24-7.13 (m, 2H), 5.98 (br, 2H), 3.71-3.46 (m, 4H), 2.90 (dd, 4H), 1.10 (t, 6H); ESMS <i>m/z</i> 443.2 (M + H <sup>+</sup> ).
134		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, HCl sal) δ 11.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.95 (br, 2H), 3.50 (br, 4H), 2.95-2.88 (m, 4H), 1.89 (br, 4H), 1.66 (br, 2H); ESMS <i>m/z</i> 455.2 (M + H <sup>+</sup> ).
135		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Acetona- <i>d</i> 6, TFA sal) δ 11.13 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.74 (br, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 1.93 (br, 4H), 1.70 (br, 2H); ESMS <i>m/z</i> 456.2 (M + H <sup>+</sup> ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
136		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, HCl sal) δ 11.92 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.86 (br, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.29 (br, 4H), 1.76 (br, 4H), 1.60 (br, 2H); ESMS <i>m/z</i> 441.2 (M + H <sup>+</sup> ).

**Ejemplos 137-141**

**[0240]** Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 30, 92 y/o 107, usando los materiales de partida adecuados, se obtienen los siguientes compuestos 5 identificados en la Tabla 9.

Tabla 9

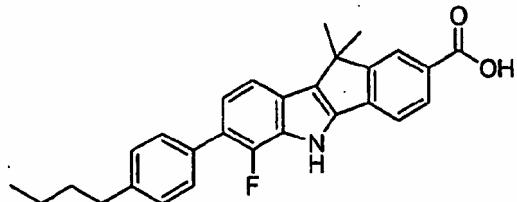
Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
137		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, HCl sal) δ 7.92 (d, 2H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.12-2.91 (m, 7H), 1.20 (t, 6H); ESMS <i>m/z</i> 478.2 (M + H <sup>+</sup> ).
138		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, TFA salt) δ 7.82 (d, 2H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 3.72-3.64 (m, 4H), 3.11-2.90 (m, 7H), 2.11-2.04 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H); ESMS <i>m/z</i> 490.2 (M + H <sup>+</sup> ).
139		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, HCl sal) δ 7.92 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.80-3.70 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 1.19 (t, 6H); ESMS <i>m/z</i> 464.2 (M + H <sup>+</sup> ).

Compuesto N°	Estructura	RMN y/o ESEM
140		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, sal TFA) δ 7.88 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 2H); ESMS <i>m/z</i> 476.2 (M + H <sup>+</sup> ).
141		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 30.03 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.32 (m, 3H); ESMS <i>m/z</i> 439.3 (M + H <sup>+</sup> ),

**Ejemplo 142**

Ácido 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-10,10-dimetil-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico

5 [0241]

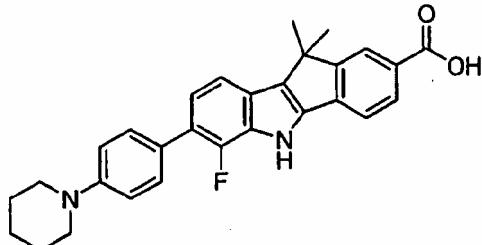


- [0242] El material del Ejemplo 84 (10 mg, 0,023 mmol) se disuelve en una mezcla de metanol (2 ml) y HCl (5 N, 2 ml). La solución se calienta a 95°C durante una noche. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml).
- 10 Los extractos orgánicos combinados se concentran. El residuo se trata con etanol (1 ml) y agua (0,3 ml) seguido de LiOH (3 mg, 0,115 mmol). Despues, la mezcla se calienta a 120°C con radiación por microondas durante 7 min. La mezcla se filtra y se purifica por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>2</sub>: 428,2, encontrado: 428,2.

**Ejemplo 143**

Ácido 6-fluoro-10,10-dimetil-7(4-piperidin-1-il-fenil)-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico

[0243]



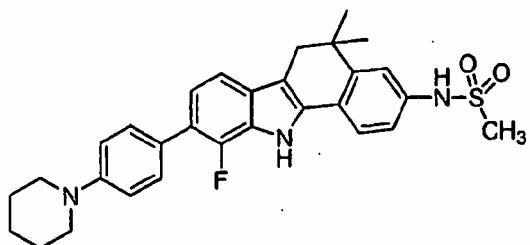
5

[0244] Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 82, 107 142, usando los materiales de partida apropiados, se obtiene el material del título en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, HCl sal) δ 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 2,12-2,06 (m, 4H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,66 (s, 6H); ESMS *m/z* 455,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 144**

N-[10-Fluoro-5,5-dimetil-9-(4-piperidin-1-il-fenil)-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-metanosulfonamida

15 [0245]

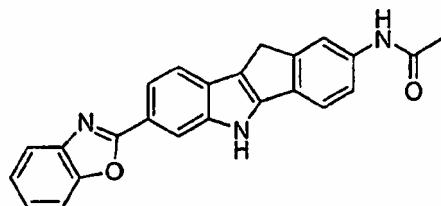


[0246] Repitiendo los procedimientos descritos en el ejemplos 82 (etapas 1 y 2) y 92, usando los materiales de partida adecuados, se obtiene el material del título en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6, HCl sal) δ 11,85 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,68 (s a, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,51-3,45 (s a, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,93-1,82 (s a, 4H), 1,72-1,85 (s a, 2H), 1,29 (s, 6H); ESMS *m/z* 518,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 145**

N-(7-Benzoxazol-2-il-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-il)-acetamida

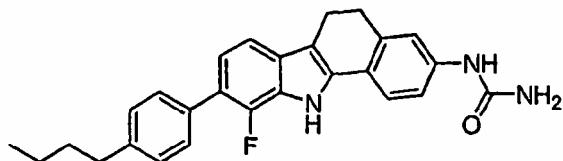
25 [0247]



- [0248]** Repitiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 (etapas 2 y 3), usando los materiales de partida apropiados (la 3-benzooxazol-2-il-fenilamina se prepara como se describe en el documento WO 03/074516), se obtiene el material 5 del título forma de un sólido: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12,01 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); ESMS *m/z* 380,2 (M+H $^+$ ).

#### Ejemplo 146

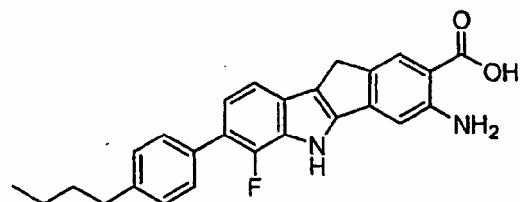
- 10 [9-(4-Butil-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-urea  
**[0249]**



- 15 **[0250]** Repitiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 98, usando los materiales de partida apropiados, se obtiene el material del título forma de un sólido de color castaño: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona-*d*6)  $\delta$  10,84 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 5,50 (s a, 2H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); ESMS *m/z* 428,2 (M+H $^+$ ).

20 **Ejemplo 147**

- Ácido 3-amino-7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolo-2-carboxílico  
**[0251]**

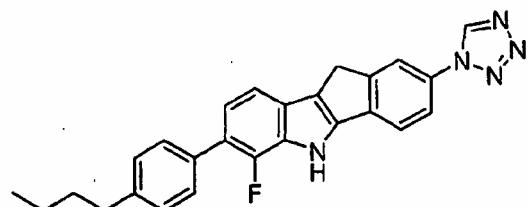


5 [0252] Mediante la purificación del producto del ejemplo 100, etapa 4, usando HPLC de fase inversa, se obtiene el material del título forma de un sólido de color castaño: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona-*d*6)  $\delta$  11,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,69 (t, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); ESMS *m/z* 415,2 (M+H $^+$ ).

### Ejemplo 148

#### 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-2-tetrazol-1-il-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol

[0253]



10

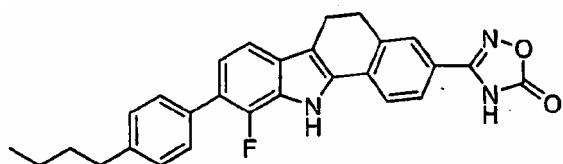
15 [0254] Se disuelve 7-(4-butil-fenil)-6-fluoro-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indol-2-ilamina (ejemplo 98, etapa 1, 60 mg, 0,1620 mmol) en AcOH (1,6 ml). A la solución del material de partida se le añaden secuencialmente ortoformiato de trietilo (38 mg, 0,2591 mmol, 1,6 equiv) y azida sódica (15 mg, 0,2429 mmol, 1,5 equiv.) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calienta a 80°C durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se lava secuencialmente con H<sub>2</sub>O, HCl 1 N (ac.) y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo resultante se purifica por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona-*d*6)  $\delta$  11,31 (s a, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,21 (dd, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,69 (t, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); ESMS *m/z* 424,1 (M + H $^+$ ).

25

### Ejemplo 149

#### 3-[9-(4-Butil-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-il]-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona

[0255]



**[0256] Etapa 1:** Se añaden 9-(4-butil-fenil)-10-fluoro-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-3-carbonitrilo (obtenido repitiendo los procedimientos del ejemplo 78, usando los materiales de partida apropiados, 76 mg, 0,1927 mmol, 1 equiv), sal 5 HCl de hidroxilamina (27 mg, 0,3853 mmol, 2 equiv) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61 mg, 0,5780 mmol, 3 equiv) a EtOH (3,5 ml), H<sub>2</sub>O (1,0 ml) y NaOH 1 N (0,35 ml). Se burbujea gas N<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción durante 5 min. La reacción se calienta en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante una noche. La reacción se concentra a sequedad y se lleva en crudo a la siguiente etapa sin purificación: 10 ESMS *m/z* 428,1 (M+H<sup>+</sup>).

**[0257] Etapa 2:** El producto en crudo de la etapa 1 y piridina (12 mg, 0,15 mmol) se disuelven en THF anhídrico (2 ml) y se enfrián a 0°C. Se añade gota a gota cloroformiato de 2-ethylhexilo (0,03 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a 0°C durante 45 min. La reacción se diluye con EtOAc y se lava 15 secuencialmente con H<sub>2</sub>O y NaCl acuoso saturado. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo resultante se purifica sobre gel de sílice (2:1 de hexanos/EtOAc) para dar el producto de acilación en forma de un sólido de color blanquecino.

**[0258] Etapas 3:** El producto de la etapa 2 (23 mg, 0,04 mmol) se disuelve en 20 tolueno anhídrico (2 ml). Se burbujea gas N<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción durante 5 min. La reacción se calienta en un tubo cerrado herméticamente a 125°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro: ESMS *m/z* 454,2 (M + H<sup>+</sup>).

25

### Ensayos

**[0259]** Los compuestos de la presente invención se ensayan para medir su potencia como miméticos de TPO en un ensayo de proliferación *in vitro* usando la línea celular BaF3 murina transfectada con el receptor de TPO humano (TPO-R):

30 **[0260]** Ensayos Indicadores de Luciferasa

**[0261]** Las células Ba/F3-TPO-R se lavan y resuspenden en RPMI-1640 complementado con FBS al 1% o 20%, MS, HS o (albúmina sérica humana +

glucoproteína ácida alfa 1), Pen-Estrep-Glu al 1% y ZnSO<sub>4</sub> 1 mM o 25 µM a 8 x 104 células/ml y se dosifican en placas de 384 pocillos a 50 ml/pocillo para privación durante una noche (18-20 h). El 2º día, las células sometidas a privación se tratan con 0,5 ml de DMSO, compuesto o rhTpo (30 ng/ml) a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 7 horas. Se añade Britelite (25 ml) de Perkin Elmer diluido al 60% en agua a cada pocillo y unos pocos minutos más tarde, las placas se leen en un CLIPR para registrar la señal de luminiscencia.

**[0262]** Ensayo de Proliferación

**[0263]** Las células Ba/F3-TPO-R se lavan y resuspenden en RPMI-1640 complementado con FBS al 1%, Pen-Estrep-Glu al 1% y ZnSO<sub>4</sub> 1 mM o 25 µM a 8 x 104 células/ml y se dosifican en placas de 384 pocillos a 50 ml/pocillo para privación durante una noche (18-20 h). El 2º día, las células sometidas a privación se tratan con 0,5 ml de DMSO, compuesto o rhTpo (30 ng/ml) a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 48 horas. Se añade reactivo Azul de Alamar (3,5 µl a concentración final de ~ 7%) a cada pocillo, las placas se incuban durante 4 horas y se leen en un Analyst GT para registrar la señal de fluorescencia.

**[0264]** Ensayo de CFU-Meg

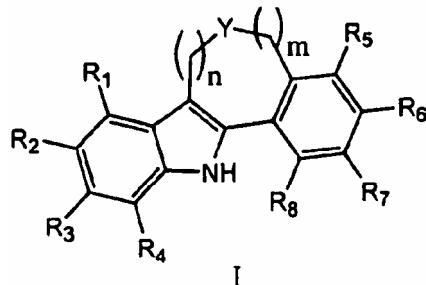
**[0265]** Se usan células CD34+ y el kit MegaCult-C (StemCell Technologies, Inc., Vancouver, Canadá) para el ensayo. Las células CD34+ se mezclan con la solución de colágeno de MegaCult-C según el protocolo del fabricante a 104 células por portaobjetos. Después de la adición de TPO o un compuesto de la invención a diferentes concentraciones, los portaobjetos se incuban a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 12 días, se fijan, tiñen para CFU-Meg humano y las colonias se cuantifican usando un microscopio invertido.

**[0266]** Los compuestos de Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica por los ensayos *in vitro* descritos en esta solicitud. Los compuestos de la invención muestran preferiblemente actividad mimética de TPO con una Cl<sub>50</sub> en el intervalo de 1 x 10<sup>-9</sup> a 1 x 10<sup>-5</sup> M, preferiblemente menos de 500 nM, más preferiblemente menos de 250 nM. Los compuestos de Fórmula I muestran eficacia en el intervalo del 25 al 150% con respecto a la TPO.

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente memoria son solamente para fines ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



- 5 en la que:
- n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;
- m se selecciona entre 0 y 1;
- Y se selecciona entre  $CR_9R_{10}$ ,  $NR_9$ , O y  $S(O)_2$ ; donde  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 10  $R_1$  se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, nitro,  $NR_9R_{10}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  halo-sustituido, alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  y heterocicloalquilo  $C_{3-8}$ ; donde  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 15  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente entre halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo  $C_{1-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-8}$  y cicloalquilo  $C_{3-12}$ ; donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de  $R_2$  o  $R_3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$  halo-sustituido,  $-NR_{12}R_{13}$ ,  $-XOR_{13}$ ,  $-S(O)_2R_{13}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  y heteroarilo  $C_{1-10}$ ; en los que, X es un enlace o alquíleno  $C_{1-6}$  y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halo-sustituido y alcoxi  $C_{1-6}$  halo-sustituido; donde cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de  $R_2$  y  $R_3$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi

- C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido y alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido;
- R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, nitro, XNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OXNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>1-10</sub>; donde X es un enlace o alquíleno C<sub>1-6</sub> y R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heteroarilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, OS(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, N R<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)C(O)OR<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O) OR<sub>14</sub>, OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>15</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub> y C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>; donde R<sub>11</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; R<sub>15</sub> es heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales alquilo C<sub>1-6</sub>; donde cualquier arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, OS(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, N R<sub>11</sub>C(O)C(O)OR<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>15</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub> y C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>; donde R<sub>11</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son como se han definido anteriormente;
- R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido y alquilo C<sub>1-6</sub>; y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y estereoisómeros del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:
- n se selecciona entre 0, 1 y 2;
- Y se selecciona entre CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O y S(O)<sub>2</sub>; donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

- R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido;
- 5 R<sub>2</sub> se selecciona entre halo, arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquenilo C<sub>2-6</sub>; donde cualquier arilo de R<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sub>3</sub> se selecciona entre halo, hidroxi, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>1-10</sub>; donde cualquier arilo o heteroarilo de R<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> halo-sustituido, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -XOR<sub>13</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>; donde X es un enlace o alquieno C<sub>1-6</sub>, y R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 15 R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo;
- R<sub>5</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona entre heteroarilo C<sub>1-10</sub>, OS(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>14</sub>, N R<sub>11</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>11</sub>, R<sub>15</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub> y C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>; donde R<sub>11</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> halo-sustituido; R<sub>15</sub> es heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 20 R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub> y NR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>; donde R<sub>11</sub> y R<sub>14</sub> son como se han definido anteriormente;
- 25 R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que: n se selecciona entre 0 y 1; e Y se selecciona entre CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O y S(O)<sub>2</sub>; donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

- 30 4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que: R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y trifluorometilo; y R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, bromo, cloro, yodo, alilo, trifluorometilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo y etilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno, bromo, cloro, ciano, trifluorometilo, alilo, pirimidinilo, piridinilo, piperidinilo, benzoxazolilo, tiazolilo y fenilo; donde dichos pirimidinilo, tiazolilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 radicales seleccionados 5 independientemente entre cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, butilo, iso-butilo, t-butilo, isopropoxi, propoxi, metoxi, dimetil-amino, metoxi-metilo, hidroxi, ciclohexilo, piridinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, morfolino, dietilamino, pirazinilo, piperidinilo, fenilo, trifluorometilo, hexanilo y ciano-metilo.
- 10 6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que  $R_4$  se selecciona entre hidrógeno, flúor y bromo; y  $R_5$  y  $R_8$  son los dos hidrógeno.
7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que  $R_6$  se selecciona entre amino, ureido, hidroxi-acetil-amino, carboxilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonil-amino, 4H-15 [1,2,4]oxadiazol-5-ona, tetrazolilo, metil-aminocarbonilo, di metil-aminocarbonilo, metil-carbonil-amino, morfolino-carbonilo, metil-piperazinil-carbonilo, ciano, tetrazolilo, amino-carbonilo, metil-sulfonil-amino, metil-sulfonil-amino-carbonilo, *t*-butoxi-carbonil-amino, hidroxi-carbonil-metil-amino, hidroxi-metil-carbonil-amino, oxalil-amino y trifluorometil-sulfoniloxi; y  $R_7$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, 20 metil-carbonil-amino, amino y amino-carbonilo.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia, donde el compuesto es para tratar una enfermedad en un animal en el cual (a) niveles de plaquetas en sangre aumentados pueden inhibir o mitigar la patología y/o sintomatología de la enfermedad o condición o (b) niveles de plaquetas en 30 sangre disminuidos contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad o condición.
10. El compuesto para su uso en terapia de la reivindicación 9, donde el compuesto se usa para el tratamiento de trombocitopenia.

11. El compuesto para su uso en terapia de la reivindicación 10, donde la trombocitopenia se produce por radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome mielodisplásico (MDS), anemia aplásica, AML, CML, infecciones víricas, enfermedad hepática, mielosupresión, trasplante de 5 médula ósea, trasplante de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica, defecto de células progenitoras, polimorfismos en células madre y células progenitoras, defectos en la TPO, neutropenia, movilización de células dendríticas, proliferación, activación o diferenciación de células dendríticas.
- 10 12. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el cual los niveles de plaquetas en sangre disminuidos contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad o condición.
- 15 13. El uso de la reivindicación 12, en el cual los niveles de plaquetas en sangre disminuidos se producen por radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome mielodisplásico (MDS), anemia aplásica, AML, CML, infecciones víricas (incluyendo, pero no limitadas a; VIH, hepatitis C, parvovirus), enfermedad hepática, mielosupresión, trasplante de médula ósea, 20 trasplante de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica, defecto de células progenitoras, polimorfismos en células madre y células progenitoras, defectos en la TPO, neutropenia, movilización de células dendríticas, proliferación, activación o diferenciación de células dendríticas.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- |    |                                    |                          |
|----|------------------------------------|--------------------------|
| 10 | • WO 0139773 A [0004]              | • US 2003158413 A [0219] |
|    | • WO 2004054515 A [0004]           | • WO 03074516 A [0249]   |
|    | • GB 2187731 A, Elliott, M. [0117] |                          |

**Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- |   |  |
|---|--|
| • T.W. Greene ; P. G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Chemistry. John Wiley and Sons, 1991 [0058] | • Jean Jacques ; Andre Collet ; Samuel H. Wilen. Enantiomers, Racemates and Resolutions. John Wiley And Sons, Inc, 1981 [0069] |
| • Saulnier et al. <i>Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters</i> , 1994, vol. 4, 1985 [0066]         | • <i>Tetrahedron Lett.</i> , 1992, vol. 33 (38), 5499 [0169] [0173]  |
| • T. W. Greene. Protecting Groups in Organic Chemistry. John Wiley and Sons, Inc, 1999 [0067]           | • <i>J. Med. Chem.</i> , 2003, vol. 46, 399-408 [0209]   |